ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

SUR

LA CONINE ET SES SELS

PAR

H. TIRYAKIAN

Docteur en médecine de la Faculté de Paris.

PARIS

V. ADRIEN DELAHAYE ET Cᵉ, LIBRAIRES-ÉDITEURS.

PLACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1878

TABLE DES MATIÈRES.

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I. HISTORIQUE 11

CHAPITRE II. Quelques notions chimiques sur la conine et ses sels 19

CHAPITRE III. Physiologie expérimentale 23

§ 1. *Conine.*

a. Action locale 23

b. Effets toxiques 26

c. Action physiologique de la conine sur l'organisme 43

I. Action de la conine sur le sang 44

II. Action de la conine sur les muscles 45

III. Action de la conine sur le système nerveux ... 46

1. Nerfs moteurs 47

2. Nerfs sensitifs 60

3. Centres nerveux. Endéphale 64

4. Action de la conine sur les organes des sens ... 68

5. Action de la conine sur la circulation et la respiration 69

6. Action de la conine sur la digestion, les sécrétions, la calorification 71

§ 2. *Sels de conine.*

a. Action locale du bromhydrate de conine 72

b. Effets toxiques ..... »

§ 3. *Parallèle entre la conine et le bromhydrate de conine* 86

a. Action locale et effets toxiques 86
b. Mode d'action du bromhydrate de conine 88

I. Sang ..... »
II. Muscles ..... »
III. Système nerveux ..... »

1. Nerfs moteurs ..... et suiv. »
2. Nerfs sensitifs 92
3. Encéphale 93
4. Moelle épinière et moelle allongée 94

§ 4. *Antagonisme entre la strychnine et le bromhydrate de conine* 96

CHAPITRE IV. ÉTUDE CLINIQUE SUR LE BROMHYDRATE DE CONINE.

Quelques remarques préliminaires.

§ 1. *Résultat des observations de M. Audhoui (expériences de* 1877) 102

§ 2. *Exposé des faits* 108

A. Bromhydrate de conine administré par la voie stomacale ..... »
B. Bromhydrate de conine administré par la voie Sous-cutanée 124

§ 3. *Analyse de l'action toxique du bromhydrate de conine sur l'homme* 130

I. Fonctions qui ne sont pas sensiblement modifiées par le bromhydrate de conine 131
1. Fonction circulatoire
2. Fonction respiratoire.
3. Fonction sécrétoire

4. Chaleur animale.
5. Etat des pupilles.
6. Fonctions digestives.

II. Fonctions qui sont troublées par le bromhydrate de conine..... 133
1. Intelligence.
2. Sensibilité.
3. Motilité.

§ 4. *Mode d'administration et formes pharmaceutiques du bromhydrate de conine*..... 136

A. Injection sous-cutanée..... »
B. Voie gastrique..... 138
C. Substances synergiques ou auxiliaires du bromhydrate de conine..... 140
D. Substances incompatibles..... 141

§ 5. *Applications thérapeutiques*..... »

I. Ciguë..... »
1. Tumeurs cancéreuses, etc..... 147
2. Maladies de la peau et des membranes muqueuses. 149
3. Scrofules..... 150
4. Syphilis..... 151
5. Tétanos..... »
6. Maladies diverses..... 152

II. Bromhydrate de conine..... »

CONCLUSIONS GÉNÉRALES..... 156

Paris. A. PARENT, imprimeur de la Faculté de Médecine, rue Mr-le-Prince 31.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

SUR

LA CONINE ET SES SELS

INTRODUCTION

Le sujet de ce travail est un de ceux qui appartiennent aux hommes de science rompus dans l'expérimentation et l'observation.

Le zèle le plus louable et le travail le plus soutenu ne sauraient donner, en l'espace de quelques mois, ce qu'une longue habitude peut seule faire acquérir.

Aussi, si nous n'avions consulté que nos propres forces, nous eussions volontiers reculé devant une étude aussi difficile.

Mais, grâce aux encouragements de notre éminent et vénéré maître, M. le professeur Vulpian, nous avons pu aborder ce sujet avec plus de confiance. C'est en suivant les conseils de ce maître, dans son laboratoire et sous ses yeux, que la partie expérimentale de ce travail a été exécutée, et c'est dans son service, à l'hôpital de la Charité, que certaines de nos observations cliniques ont été recueillies.

Qu'il nous soit donc permis de lui exprimer ici le témoignage sincère de notre vive reconnaissance pour toutes les marques de bonté dont il nous a comblé.

Nous remercions aussi M. le Dr Bochefontaine, directeur-adjoint du laboratoire de M. Vulpian, pour le bienveillant concours et la collaboration qu'il nous a prêtés dans la partie physiologique et expérimentale de ce travail.

Nous devons également un témoignage public de profonde reconnaissance à M. le Dr Audhoui, médecin distingué des Hôpitaux, pour la bienveillance avec laquelle il nous a guidé dans nos recherches cliniques. C'est dans son service et sous sa direction que la plupart de nos observations ont été recueillies, sans compter les notes antérieures inédites qu'il a bien voulu nous communiquer.

Nous remercions enfin M. H. Mourrut, de nous avoir facilité les différentes recherches chimiques nécessitées par ce travail, et d'avoir complaisamment mis à notre disposition les plus beaux échantillons de son sel, le Bromhydrate de Conine.

Ce travail est divisé en quatre parties.

Dans la première, nous donnons un court aperçu historique sur la conine.

La seconde renferme quelques notions chimiques sur la conine et ses sels.

La troisième est consacrée à l'étude expérimentale de ces mêmes substances.

Dans la quatrième, nous consignons nos recherches cliniques sur le bromhydrate de conine.

Enfin, nous terminons par des conclusions générales, résumant les résultats de nos expériences et observations sur la conine et ses sels.

CHAPITRE I

Aperçu historique.

La découverte de l'alcaloïde de la ciguë est de date récente.

C'est Brandes qui, en 1826, isola pour la première fois, de la grande ciguë (conium maculatum), un liquide alcalin qu'il nomma *conin*.

En 1827, Gieselcke, à son tour, obtint le même alcaloïde auquel Geiger donna le nom de *cicutine*.

Un peu plus tard, en 1836, M. Christison (1) reprend l'étude commencée par ses prédécesseurs, et attribue à la cicutine une action toxique beaucoup plus violente que celle que les premiers auteurs lui avaient reconnue.

Presque à la même epoque, Boutron-Charlard et O. Henry obtiennent aussi de la grande ciguë un alcaloïde auquel ils reconnaissent des propriétés convulsivantes, et qu'ils désignent sous le nom de *conicine*.

Orfila étudie également le principe actif du conium maculatum, qu'il considère comme agissant spécialement sur la moelle pour en abolir la réflectivité.

En 1856, Kölliker reprend ces expériences et arrive à un résultat différent. Pour lui, la cicutine agirait uniquement sur les nerfs moteurs, à la manière du curare.

Les recherches de Guttmann, en 1866, le conduisent à admettre cette action curarisante.

1) Treatise in poisons. 1836, 3e édit., p. 776.

MM. Pélissart, Jolyet et A. Cahours, se rangent aussi à cette dernière opinion, dans une communication faite à l'Académie des sciences, le 18 janvier 1869.

C'est par ces auteurs, que le nom de *conine* fut imposé au principe actif de la grande ciguë. Nous lui conserverons ce nom, de préférence à tous les autres, parce qu'il rappelle la désignation grecque, κώνειον, des auteurs anciens, et en même temps le nom scientifique moderne de la grande ciguë, *conium maculatum*, la seule espèce qui ait fourni, jusqu'à présent, un alcaloïde; les autres plantes de la tribu des cicutariées n'ayant encore donné aucun principe isolable.

La même année, 1869, MM. Martin-Damourette et Pelvet lisent, à la Société de thérapeutique, un mémoire très-remarquable sur l'alcaloïde de la ciguë (1).

Ces auteurs placent aussi la conine à côté du curare, et lui refusent toute action sur la moelle épinière.

On voit, par ce court aperçu, que la conine n'a pas toujours donné les mêmes résultats aux différents expérimentateurs qui en ont étudié les propriétés physiologiques.

En effet, tandis que Brandes, avec une goutte de son alcaloïde, déterminait, chez un lapin, des accès tétaniques et la mort, d'autres expérimentateurs ne constatèrent rien de semblable.

Gieselcke tue un lapin en 2 minutes avec une dose de 25 centigrammes, et un autre lapin, en 55 minutes, avec 10 centigrammes.

Geiger, avec 8 gouttes de conine (32 centigr. à peu près), déterminait, chez un fort chien, des vomissements, des

(1) Bulletins et mémoires de la Soc. de thérap. 1re série, t. III, année 1870. Étude de physiologie expérimentale et thérap. sur la ciguë et son alcaloïde.

convulsions générales, de l'extension des membres et la mort dans 6 minutes.

M. Christison qui, comme nous l'avons dit, paraît avoir opéré avec un alcaloïde plus énergique que celui de Geiger et de Brandes, tue un lapin en une minute, en lui introduisant 2 gouttes de conine sous la peau; et avec 6 gouttes, introduites dans le pharynx, il tue un jeune chien dans le même espace de temps.

Le Dr Morries, cité par M. Christison, obtient, par distillation sèche, une huile empireumatique qui lui paraît avoir les propriétés de la belladone et celles de la nicotine, et qui produit le coma.

Boutron-Charlard et O. Henry constatent la production de fortes convulsions chez les animaux soumis à l'influence de l'alcaloïde qu'ils retirent de la ciguë.

Orfila observe aussi ces mêmes convulsions. Mais la substance dont se servait Orfila, paraît être beaucoup moins énergique que celle de M. Christison, ainsi que le fait observer M. le professeur Gubler. En effet, un chien auquel Orfila avait fait avaler 12 gouttes (48 centig. à peu près) de conine, n'est mort qu'au bout de 5 minutes; un autre chien qui en avait pris une dose double, ne succombe qu'en 2 minutes, tandis que M. Christison tua, comme nous l'avons vu, un jeune chien en *une* minute, avec 6 gouttes de conine.

Nous ferons remarquer, de plus, que la conine de M. Christison ne produit point de convulsions.

MM. Martin-Damourette et Pelvet n'ont obtenu de convulsions qu'en employant de fortes doses de conine.

Nous n'avons pas observé de convulsions franches, chez les animaux que nous avons empoisonnés avec l'alcaloïde pur du conium maculatum. Les phénomènes convulsifs

ont été bornés, chez les chiens, à quelques frémissements convulsifs, plus marqués, lorsque la respiration était insuffisante.

Une seule fois, chez un chat, on a observé des convulsions épileptiformes bien caractérisées, mais on s'est aperçu que la conine, c'est-à-dire le produit commercial employé pour l'expérience, contenait beaucoup d'impuretés.

Toutefois, les phénomènes de nature convulsivante, tétaniforme, passagers, nets, ont été observés chez les chiens dans les expériences X et XI.

Les effets différents obtenus par des auteurs si recommandables ne peuvent guère s'expliquer que par le degré de pureté du produit mis en usage. La conine est, en effet, presque constamment mélangée d'éthylconine, de méthylconine, d'ammoniaque, d'alcool (1) de benzine (2), de conhydrine, etc. D'après MM. C. Brown et J. Fraser, l'action de la méthylconine a une intensité toxique moindre que celle de la conine et c'est à elle que l'on doit attribuer les phénomènes convulsifs observés par certains auteurs.

M. le professeur Gubler s'exprime ainsi dans ses *Commentaires thérapeutiques du Codex :*

« L'alcaloïde de la grande ciguë n'est pas un corps chimique toujours identique avec lui-même; les sortes commerciales sont aussi variées que les lieux de production.

« Que la conicine soit, comme le veut M. Wertheim, de l'ammoniaque AzH^3 dans lequel deux molécules d'hydrogène seraient remplacées par un radical diatomique, le conylène $C^{16}H^{15}$, cela n'intéresse que la chimie; mais ce qui nous importe davantage, c'est la découverte de Von Planta et Kélulé; que la conicine est un mélange de deux bases ternaires, la conine $C^8H^{15}Az$. et la méthylconine $C^9H^{17}Az$.

(1) H. Mourrut. In Journal de thérap. 25 juillet 1876, p. 528.
(2) Id. 10 nov. 1876. p. 823.

« Nous comprenons, en effet, que ce mélange ayant lieu en proportions diverses, les symptômes doivent varier de même, à la suite de l'intoxication par le principe actif de la ciguë. Ainsi s'expliquera tout à l'heure la diversité des résultats obtenus par les différents observateurs qui, dans ces derniers temps, se sont occupés de la question. La présence de l'ammoniaque, signalée dans certaines conicines du commerce par Crum Brown et Th. Fraser, augmenterait encore la complexité des effets physiologiques. » (1).

C'est donc bien, comme on le voit, à la présence de ces corps étrangers dans l'alcaloïde que doivent être imputées toutes ces dissemblances dans les résultats. De là les dissidences, les controverses sur le mécanisme de l'action physiologique de la conine ; les uns, comme Reil, Georges B. Wood, la considérant comme agissant plus particulièrement sur l'encéphale, les autres, comme MM. Christison, Orfila, Danilewski et M. Gubler, admettant que « la moelle épinière est plus frappée par la conicine que toute autre division du système nerveux » (2). D'autres, au contraire, comme M. Kölliker, Guttmann, MM. Martin-Damourette et Pelvet, localisant l'action de la conine sur la périphérie des nerfs moteurs, ou, plus précisément parlant, sur le médium entre les nerfs centrifuges et les muscles.

Nous croyons que tous sont dans le vrai, la conine donnant lieu à des résultats les plus variés, selon qu'elle est pure ou souillée de corps étrangers, ou selon que l'action de l'un ou de plusieurs de ces corps prime et domine les autres.

Quant à la différence d'énergie dans l'action de la conine observée par les auteurs, on n'en peut rien dire de certain,

(1) Gubler. Comment. thérap. 2e édit., 1874, p. 784.
(2) Id.. *Loc. cit.*, p. 789.

les expérimentateurs n'ayant jamais donné la quantité exacte de leurs gouttes ni le poids des animaux sur lesquels ils ont expérimenté. Tant que subsistera ce vague, on ne pourra jamais comparer les alcaloïdes employés entre eux, sous le rapport de leur énergie toxique. Pour avoir des renseignements plus précis à cet égard, nous nous sommes adressé à M. le professeur Christison, pour le prier de vouloir bien nous donner quelques éclaircissements sur l'alcaloïde dont il s'est servi, et de nous indiquer s'il avait un mode de préparation à lui propre, etc.

Dans sa réponse, M. Christison confirme l'exactitude de ses expérences d'autrefois et ajoute qu'il y a quelques années, le Dr Harley, de Londres, expérimenta aussi l'alcaloïde de la ciguë, qui lui a paru si peu actif que le Dr Harley prit lui-même de fortes doses d'une *mixture de ciguë*, sans en éprouver la moindre fâcheuse conséquence.

M. Christison explique ces résultats négatifs par différentes raisons. :

1° La présence, dans la conine du commerce, d'autres principes moins actifs signalés par les chimistes.

2° La très-grande altérabilité de la conine, soit par le temps, soit par les agents chimiques, soit encore par simple exposition à l'air libre ou à la chaleur.

3° Les différences climatériques influant sur la qualité des graines de ciguë employées.

Tout le monde est d'accord sur ces points, mais M. le professeur Christison donne, de plus, un fait curieux qui n'a point été signalé encore, à notre connaissance. En effet, MM. Fraser et Brown auraient trouvé dans la substance employée autrefois par M. Christison, six fois autant de « vraie cicutine » que dans un article préparé à Londres.

Au moment de cette analyse, la matière dont s'était servi M. Christison remontait à une trentaine d'années, et ce

n'est que depuis peu d'années qu'elle aurait acquis cette richesse en alcaloïde.

Les expériences suivantes, rapportées par l'auteur dans sa lettre, viennent confirmer ce fait.

Un échantillon fraîchement préparé d'un extrait alcoolique de ciguë, introduit, dit-il, sous la peau d'un jeune chien, le tuait en onze minutes. Neuf ans après, le même échantillon, donné à la même dose, tuait un gros lapin en treize minutes. Seize ans plus tard, c'est-à-dire vingt-cinq ans après la première expérience, le même produit tuait en neuf minutes un lapin de même taille.

Quant au mode de préparation. M. Christison dit n'en avoir point de spécial à lui, il n'a fait que suivre le procédé indiqué par Geiger, procédé communément employé partout (1).

Nous témoignons à M. le professeur Christison toute notre reconnaissance pour les renseignements qu'il a bien voulu nous donner.

Dès les premières expériences, nous nous étions aperçu de la grande impureté des alcaloïdes dont nous faisions usage. On avait employé successivement des conines d'Allemagne ou de celle provenant des différentes fabriques de Paris.

Celle que nous avons employée depuis a été obtenue par M. E. Hardy, préparateur de M. le professeur Regnauld, en décomposant le bromhydrate de conine par la potasse et en régénérant l'alcaloïde.

La substance ainsi obtenue est d'une belle couleur jaune ambrée; elle a tous les caractères chimiques de l'alcaloïde pur, indiqués par les auteurs (Mourrut); de plus, elle donne lieu à des phénomènes physiologiques constants.

(1) Lettre du 10 janvier 1878.

La conine d'Allemagne, débarrassée de toute impureté, a été également expérimentée et a donné des effets physiologiques tout à fait comparables à ceux que nous avons obtenus avec la conine régénérée.

Grâce à la parfaite pureté des substances que nous avons employées, nous sommes arrivés à dégager l'action propre de la conine de diverses influences étrangères qui la modifiaient, la masquaient ou la détruisaient. C'est ainsi que nous avons pu déterminer exactement, M. Bochefontaine et moi, l'action de la conine sur l'axe bulbo-médullaire et celle d'une espèce d'huile essentielle que M. Mourrut a pu extraire de la conine d'Allemagne, sur les nerfs moteurs périphériques.

A l'appui de nos recherches, nous avons la haute autorité de M. Vulpian.

L'éminent professeur a bien voulu répéter certaines de nos expériences et il s'est assuré de l'exactitude des résultats que nous venons de relater.

C'est lui qui le premier, comme nous le dirons plus tard, nous a montré l'action exclusive de l'huile essentielle extraite de la conine sur les nerfs centrifuges, action que nous avons depuis constamment observée.

CHAPITRE II.

Quelques notions chimiques sur la conine et ses sels.

La plante qui fournit la conine est la grande ciguë (*conium maculatum*) de la tribu des cicutariées, de la famille des ombellifères vireuses.

L'alcaloïde a été trouvé dans toutes les parties de la plante : racine, feuilles, tiges, fleurs, semences ; ce sont ces dernières qui en contiennent le plus, surtout avant leur complète maturité.

On obtient la conine en traitant les semences contusées par un alcali, et en distillant la masse en présence de l'eau ; le produit de la distillation est évaporé en consistance sirupeuse, puis saturé par l'acide sulfurique. L'huile volatile de ciguë, qui passe à la distillation avec l'alcaloïde, s'évapore pendant la concentration du liquide. Le sulfate de conine, ainsi obtenu, est mélangé à du sulfate d'ammoniaque qui s'est formé pendant la préparation. Ce dernier sel étant insoluble dans l'alcool absolu et dans l'alcool éthéré, il est facile, au moyen de ces véhicules, de séparer le sulfate de conine. On filtre et on retire, par distillation, l'alcool employé; on sature l'acide sulfurique par une solution de potasse concentrée. On reprend la conine par l'éther et on obtient un hydrate de conine dont on sépare l'eau par une nouvelle distillation sur du chlorure de calcium.

La conine, ainsi obtenue, est redistillée dans le vide ou

dans un gaz inerte (hydrogène). L'alcaloïde est alors chimiquement pur.

Il a pour formule atomique : $C^8H^{15}Az$.

L'on voit que sans la présence d'un atome d'azote, comme le fait remarquer M. Gubler, la conine serait un hydrogène carboné.

Wertheim la considère comme une ammoniaque composée dans laquelle 2 atomes d'hydrogène seraient remplacés par un radical diatomique, le conylène :

$$C^8H^{15}Az = \left.\begin{matrix} C^8H^{14} \\ H \end{matrix}\right\} Az$$

La conine est une base énergique analogue à $Az\ H^3$ qu'elle peut même déplacer de ses combinaisons.

Elle se présente sous forme d'un liquide limpide, oléagineux, d'une odeur désagréable, rappelant celle de souris, d'une saveur âcre et savonneuse (Casaubon).

Sa densité est 0,878.

Elle bout à 180° (Christison).

Peu soluble dans l'eau qui n'en dissout que 1[5 de son poids à la température ordinaire (Colignon).

Elle est soluble dans l'alcool; on peut alors ajouter de l'eau sans précipiter l'alcaloïde.

L'éther en dissout 1[6 de son poids (Colignon).

Très-soluble dans le pétrole, la benzine, le chloroforme; elle dissout le soufre, le phosphore, le chlorure d'argent, l'ammoniaque.

La conine est très-instable. Exposée à l'air, elle s'altère facilement et se transforme en une matière résinoïde, d'une couleur brune, et donne naissance à de l'ammoniaque.

A une température voisine de son point d'ébullition et à l'air libre, elle peut s'enflammer et brûler avec une flamme fuligineuse.

La conine precipite l'oxyde d'argent de son nitrate, et ce précipité est soluble dans un excès de réactif.

Les acides concentrés la détruisent.

Les oxydants énergiques, tels que l'acide azotique, le bichromate de potasse mélangé à de l'acide sulfurique, transforment la conine en acide butyrique et en ammoniaque.

Parmi les sels de conine, le plus stable et le plus digne de confiance est le bromhydrate.

Voici comment M. Mourrut prépare ce sel.

Il fait passer dans la masse de l'alcaloïde un courant de gaz bromhydrique obtenu par la décomposition du bromure de phosphore en présence de l'eau. Si la conine est pure, on obtient de suite des cristaux incolores qui, repris par l'eau, donnent un produit irréprochable. Si on a opéré sur la conine du commerce, on remarque, lorsque l'alcaloïde est saturé par l'acide, que la masse cristalline est souillée d'un liquide oléagineux brun noirâtre. Par le repos, ce liquide se rassemble au fond du ballon, et on peut le recueillir en partie. Les cristaux traités par la benzine bien rectifiée, abandonnent les matières colorantes qui les souillaient, et donnent, par cristallisation, un produit chimiquement pur; il reste dans les eaux mères du bromure d'ammonium. Ce corps oléagineux se comporte exactement comme l'éthylconine décrite par C. Brown et Fraser. Il est très-probable que ce soit l'éthylconine elle-même.

Le bromhydrate de conine, ainsi obtenu, se présente en beaux cristaux incolores, inaltérables. Nous avons eu à notre disposition des échantillons préparés depuis trois ans, conservés sans altération dans des boîtes de carton. Leur action ne nous a pas paru moins énergique que celle des échantillons récemment préparés.

Ce sel, comme nous l'avons dit, nous a permis de régéné-

rer la conine qui présentait tous les caractères de l'alcaloïde pur.

Ces cristaux sont prismatiques, inodores, d'une saveur faiblement amère, solubles dans l'eau, l'alcool; peu solubles dans l'éther, le chloroforme.

Chauffés, ils dégagent l'odeur de la conine ; fondent vers 100°, et se volatilisent au-dessus.

Ils contiennent, en équivalents, 39 d'acide bromhydrique et 61 de conine, sans eau de cristallisation.

Le chlorhydrate s'obtient en faisant réagir le gaz chlorhydrique sur la conine pure, à la manière du bromhydrate.

CHAPITRE III

Physiologie expérimentale

§ 1. — CONINE

A. *Action locale.* — La conine possède une action irritante sur les tissus. Son contact avec le derme dénudé est très-douloureux et accompagné d'une sensation de brûlure ou de cuisson. La durée aussi bien que l'intensité de cette douleur ne sont point proportionnelles à la durée du contact du poison avec les tissus, ni à la quantité de substance toxique employée. En effet, pendant une expérience, ayant laissé couler, par mégarde, quelques gouttes de conine sur le dos de ma main qui présentait alors de nombreuses gerçures, je ressentis une douleur vive, cuisante qui ne dura pas longtemps. Profitant de l'accident, je voulus pousser l'expérience plus loin, j'étendis, sur le dos de la main, uniformément, une couche assez épaisse d'alcaloïde de conium, de façon à bien faire pénétrer le liquide dans la profondeur des gerçures. Mais cette fois-ci, je ne ressentis absolument rien. Les parties préalablement imbibées de conine étaient devenues insensibles.

Par quel procédé physiologique ce résultat a-t-il pu se produire? La conine a-t-elle cautérisé les tissus avec lesquels elle était en contact? A-t-elle ainsi détruit les fibres nerveuses sensibles, de sorte qu'une seconde application de conine ne se trouvait plus en contact qu'avec des tissus

inertes? Cela est très-probable. Car, ainsi qu'on le verra plus loin, l'action locale de la conine est assez énergique pour déterminer des sphacèles étendus des différentes parties de l'organisme dans lesquels on l'a injectée.

MM. Martin-Damourette et Pelvet ont déjà constaté des faits du même genre que ceux que nous avons observés, et ils expliquent, comme nous venons de le faire, l'anesthésie locale déterminée par la conine.

Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point.

Toutes nos expériences sur les animaux, sans en excepter une seule, mettent également en évidence l'action locale de l'alcaloïde du conium. Comme MM. Martin-Damourette et Pelvet, nous avons constamment vu que l'insertion ou l'injection de cette substance sous la peau, détermine, chez les animaux, d'abord une vive agitation, et quelquefois des cris ; souvent même ces animaux font des efforts désespérés pour se soustraire à l'opération. Les chiens lèchent sans cesse le point de la peau qu'on vient de piquer pour y introduire le poison.

A la douleur succède bientôt l'impotence du membre (si c'est un membre qui est injecté). L'animal tient ce membre à demi-fléchi, et, par suite, boite en marchant. Chez les grenouilles, les pattes ainsi injectées ne prennent pas part aux mouvements de locomotion; elles restent inertes, flasques, pendantes, et ne progressent qu'à la remorque du reste du corps. La locomotion de la grenouille offre quelquefois, par cela même, une singulière direction : le membre injecté ne pouvant plus se mouvoir, l'animal n'avance qu'en s'incurvant et en décrivant, autour du membre immobilisé, un arc de cercle d'une étendue variable.

Parfois aussi il fait de petits sauts, tout en laissant traîner derrière lui, comme un corps étranger, la patte dans laquelle on a fait l'injection.

L'action locale de la conine sur les tissus n'est pas bornée au point mis expérimentalement en contact immédiat avec cette substance ; elle s'étend de proche en proche, par diffusion ou imprégnation, à une certaine distance, ainsi que le prouve l'expérience XIV.

Les parties touchées par la substance irritante s'altèrent et leurs propriétés sont abolies. C'est ainsi que, par contact direct et indépendamment de toute absorption, les muscles perdent leur contractilité et les nerfs leur sensibilité ou leur excito-motricité, alors que ces propriétés persistent dans les autres parties du corps.

Depuis longtemps déjà, on utilise empiriquement cette action locale de la conine pour combattre efficacement l'élément douleur dans les ulcérations de diverse nature. C'est, sans aucun doute, par elle que les topiques à base de ciguë ont donné d'heureux résultats dans le traitement du cancer, etc. L'usage de la conine dans certains de ces cas serait peut-être préférable à celui de l'extrait de grande ciguë, si l'on voulait employer une faible quantité de substance. Quelques gouttes d'alcaloïde appliquées directement sur le point malade suffiraient en effet pour l'analgésier et amener un soulagement considérable.

C'est aussi, sans doute, en vertu d'une action locale que la conine s'est montrée efficace contre les douleurs névralgiques, surtout celles qui sont accompagnées de mouvements convulsifs, comme le tic douloureux de la face, par exemple. Nous aurons l'occasion de revenir en détail sur les applications de la conine, dans la partie clinique de ce travail.

Nous tenons à montrer ici que si la conine, employée comme topique, offre des avantages précieux, il n'en est pas de même de son administration en injection sous-cutanée. Employée de cette façon, la conine détermine constamment

des eschares et produit de larges et profondes ulcérations. Nous avons conservé longtemps, au laboratoire de M. Vulpian, un chien qui, à raison d'ulcères nombreux dont il était couvert, était devenu un véritable objet de curiosité (Exp. VII, p. 30 ; IX, p. 32). Chaque point de la peau, qui avait été piqué pour injecter l'alcaloïde, était devenu le siége de sphacèles qui s'étendaient plus ou moins loin autour de la piqûre. Lorsque les eschares se détachaient, il en résultait de profondes ulcérations qui, fait remarquable, n'avaient tendance aucune à la cicatrisation et suppuraient à peine.

Ces faits démontrent déjà que la conine ne doit être employée en thérapeutique, par la méthode hypodermique, que dans des conditions bien déterminées et avec une grande réserve.

Quant aux sels de conine, et particulièrement le bromhydrate, nons en traiterons plus loin d'une manière spéciale.

Etudions maintenant les effets toxiques de la conine.

B. *Effets toxiques.* — Ces effets ont varié en intensité suivant qu'on s'est servi d'un alcaloïde impur ou d'un alcaloïde pur.

Nous avons déjà dit quels étaient les échantillons dont nous avons fait usage. C'est d'abord la conine d'Allemagne que nous avons employée ; puis, successivement, nous nous sommes servi de conines provenant de différentes maisons de commerce de Paris.

Enfin, après avoir reconnu l'impureté de ces différents échantillons, nous n'avons plus employé que la conine régénérée du bromhydrate, par M. Hardy, ou la conine d'Allemagne purifiée par M. Mourrut.

Voici les effets auxquels ces différents alcaloïdes ont donné lieu.

Expérience I. — (9 décembre 1877 ; chien du poids de 7 k. 500 gr.)

Avant l'expérience T. R. 38°,8.

Respirations, 10 par minute.

Pouls, compté sur l'artère fémorale, 102 par minute, très-irrégulier, comme cela est habituel chez le chien.

4 h. 12 m. Injection, avec la seringue de Pravaz, sous la peau de la patte postérieure droite, de 31 centigrammes de conine d'Allemagne, en solution dans s. q. d'alcool et d'eau pour former 1 centimètre cube.

4 h. 17 m. Rien d'appréciable.

Le chien reste couché tranquillement près du feu.

4 h. 29 m. Il parait un peu inquiet.

5 h. 30 m. Somnolence.

Respirations, 10 par minute.

Pouls, 106 par minute.

6 h. Rien d'anormal.

Exp. II. — (10 décembre 1877, même chien.)

4 h. du soir. Nouvelle injection, dans la patte postérieure gauche, de 34 centigrammes de conine d'Allemagne, en solution hydro-alcoolique comme la précédente.

4 h. 5 m. L'animal reste couché normalement près du feu.

On voit quelques tressaillements dans le train postérieur.

4 h. 10 m. Aucune difficulté dans la locomotion. La respiration devient anxieuse, saccadée ; à chaque mouvement inspiratoire correspond un frémissement général.

4 h. 20 m. Même attitude couchée.

Même frémissement.

Air stupéfait

4 h. 30 m. Même état.

On a beau tirer l'animal, le secouer, l'appeler, il regarde mais ne bouge pas. Si on le met sur pied ou qu'on le force à marcher, il fait quelques pas, puis aussitôt il gagne son coin et se couche. Il n'a d'ailleurs aucun trouble dans la marche.

4 h. 40 m. Il menace, grogne et cherche à mordre lorsqu'on

l'excite en le touchant légèrement. Le frémissement général continue, mais avec moins d'intensité.

4 50 m. Même état, c'est-à-dire un peu de somnolence, de paresse, de frémissement qui est d'ailleurs moins marqué.

5 h. 10 m. L'animal se lève et marche dans le laboratoire ; il cherche à manger.

Exp. III. — (11 décembre 1877, même chien).

4 h. 54 m. Nouvelle injection, sous la peau du flanc droit, de 40 centigrammes de conine d'Allemagne.

5 h. 6 m. L'animal a l'air triste, abattu.

5 h. 15 m. Rien d'anormal. A peine quelques secousses spasmodiques très-légères. L'animal semble dormir.

5 h. 20 m. Il se lève et marche comme d'habitude.

6 h. On l'amène à manger.

Exp. IV. — (12 décembre 1877, même chien).

3 h. 48 m. Injection de 50 centigrammes de conine d'Allemagne, toujours en solution hydro-alcoolique.

3 h. 52 m. Assis, l'animal se lèche les pattes. Air inquiet et abattu.

4. h. 2 m. Consterné, triste, il ne cherche qu'à se blottir dans un coin obscur.

4 h. 9 m. Somnolence.

4 h. 30 m. Même état

Les excitations restent impuissantes à décider l'animal à marcher, il ne veut point quitter sa place.

5 h. Il sort de sa torpeur.

5 h. 30 m. Il marche et manifeste de l'impatience pour manger.

6 h. Etat à peu près normal, car depuis qu'il est en expérience, l'animal n'a jamais recouvré entièrement sa vivacité première.

Ces expériences sont loin de confirmer l'énergie toxique attribuée par les auteurs à l'alcaloïde de la ciguë. On voit,

en effet, que notre chien a reçu, sous la peau, dans l'espace de quatre jours, 31, 34, 40, enfin 50 centigrammes, c'est-à-dire, en tout 1,55 grammes de substance toxique, sans manifester d'autres symptômes que du frémissement général, de la paresse ou de la somnolence.

Mais comme toutes ces expériences ont porté sur le même animal, afin de nous mettre en garde contre la tolérance de l'organisme, on a laissé le chien en repos pendant quelques jours, et l'on a essayé la conine d'Allemagne sur un autre animal de la même espèce. Cette nouvelle tentative a donné à peu près le même résultat que la précédente. Voici du reste l'expérience en détail.

Exp. V. — (13 décembre 1877 ; chien du poids de 6 k. 500 gr).

3 h. 44 m. Injection dans la patte postérieure gauche, de 50 centigrammes de conine d'Allemagne.

4. h. L'animal à l'air un peu abattu.

Pouls 120 par minute au lieu de 90, qu'il avait avant l'injection, T. 39°, comme elle était dans l'état normal.

4 h. 30 m. Léger tremblement général et un peu de somnolence.

6 h. L'animal se promène comme avant l'expérience sans présenter rien d'anormal. Il parait seulement moins alerte.

Sur ce chien d'un poids moindre que le premier et chez lequel la tolérance ne peut être invoquée, on a pu injecter, en une seul dose, la quantité la plus considérable de conine qui ait été donnée au chien des expériences précédentes, soit 50 centigrammes, sans observer d'autres symptômes que ceux qui viennent d'être relatés, c'est-à-dire un peu de frémissement et de somnolence.

Soupçonnant alors la pureté de l'alcaloïde employé, nous avons prié M. Mourrut de soumettre à une analyse scrupuleuse la substance qui servait à nos expériences. Ce chimiste distingué y a trouvé, en effet, des matières étrangères

mêlées avec l'alcaloïde venu d'Allemagne. On s'est alors procuré des échantillons de conine qui se trouvent dans le commerce de Paris, et avec lesquels on a fait de nouvelles recherches.

Voici les résultats qui ont été observés dans les expériences faites avec ces derniers produits.

Exp. VI. — (14 décembre, même chien que dans l'expérience V).

4 h. 55 m. Injection dans la patte postérieure droite, de 50 centigrammes de conine provenant d'une maison de commerce de Paris.

5 h. Léger engourdissement. L'animal cherche les endroits obscurs pour s'y coucher.

5 h. 10 m. Il reste couché, les yeux fermés, mais dresse la tête au moindre bruit.

5 h. 30 m. Il se lève et se promène. Marche un peu gênée, par la faiblesse de la patte injectée.

6 h. Rien de particulier.

Exp. VII. — (16 décembre ; chien qui a servi aux expériences I, II, etc., et qu'on a laissé reposer).

L'animal a d'assez larges ulcérations partout où l'on a poussé les injections. De plus il boite et tient en marchant une des pattes postérieures au-dessus du sol. Il mange et court dans le laboratoire, mais il lui reste toujours un air un peu abattu,

3 h. 15 m. Injection de 50 centigrammes de conine provenant d'une autre maison de commerce de Paris.

3 h. 30 m. L'animal reste debout, lèche l'endroit injecté et présente quelques frémissements. Il parait triste et inquiet.

3 h. 35 m. Il reste debout, immobile.

4 h. 48 m. Il s'assied sur son séant et demeure immobile dans cette attitude. A part cet état d'abrutissement, il ne présente rien d'anormal.

5 h. 30 m. L'animal tombe sur les coudes et s'agite ; la respiration est difficile, les paupières appesanties recouvrent le globe oculaire.

Cet état dure environ dix minutes, puis l'animal se remet. Il mange comme d'habitude.

Le lendemain il est bien portant. Toutefois il est encore moins vif et il boite en marchant.

Le 24 décembre, on constate que le point de la peau injecté le 16 décembre est devenu, à son tour, le point de départ d'une assez large ulcération dont l'animal ne paraît pas souffrir.

Exp. VIII. — (24 décembre ; même chien couvert d'ulcères).

4 h. Injection de 70 centigrammes de conine, de même provenance, toujours en solution hydro-alcoolique.

4 h. 22 m. L'animal n'a rien, il se promène, vient quand on l'appelle,

4 h. 40 m. Rien.

4 h, 55 m. Un peu d'inquiétude.

5 h. 30 m. L'animal n'a rien, il marche, court comme avant.

6 h. 6 m. Il s'accroupit et paraît dormir.

6 h. 11 m. Il dort en effet, mais d'un sommeil si léger que le moindre bruit le réveille.

6 h. 23 m. Sommeil plus profond ; l'animal paraît indifférent au tapage que l'on fait autour de lui.

6 h. 35 m. Quand on le déplace et qu'on le force à marcher, il court aussitôt gagner son coin, se couche et ferme les yeux.

6 h. 43 m. Même état de torpeur.

6 h. 45 m. On cesse d'observer l'animal.

Le lendemain, 25, j'apprends par le garçon, que le chien a mangé comme d'habitude et n'a rien présenté de particulier. Il est, du reste, dans son état normal.

Que conclure de ces expériences pour ainsi dire négatives au point de vue de l'énergie toxique du poison que M. Christison qualifie de redoutable ?

Plusieurs raisons se présentent à l'esprit. D'abord l'impureté des substances employées, et ce point ne fait plus de doute, car M. Mourrut a constaté, dans tous ces alcaloïdes

dont nous nous sommes servi jusqu'ici, la présence de corps étrangers. L'expérimentation comparative est venue démontrer, à son tour, que l'impureté des substances entrait pour une large part dans la bénignité des symptômes observés. Voici, à ce sujet, une expérience qui nous semble décisive.

Exp. IX. (28 décembre 1877. Chien vigoureux, 7 kilog. 764).

Le cœur bat 100 fois par minute ; mouvements respiratoires, 20 par minute.

2 h. 40 m. Injection, sous la peau de la jambe droite, de 10 centigrammes de conine régénérée par M. Hardy (solution hydro-alcoolique).

2 h. 50 m. Rien d'anormal.

2 h. 51 m. Nouvelle injection d'une égale quantité du même alcaloïde dans la patte antérieure gauche.

3 h. Nouvelle injection de 10 centigrammes de conine dans la jambe gauche.

3 h. 5 m. L'animal gémit, mais on ne voit pas qu'il soit affaibli.

3 h. 10 m. Nouvelle injection de 10 centigrammes de conine.

3 h. 15 m. Respiration anxieuse, accompagnée d'un frémissement général de tout le corps qui survient à chaque mouvement d'inspiration.

4 h. 20. Nouvelle injection de 25 centigrammes de la même substance.

4 h. 22 m. L'animal gémit et bâille sans cesse. Mêmes frémissements.

4. h. 40. L'animal chancelle ; il tient écartées les pattes de devant pour garder son équilibre.

5 h. Il tombe sur les coudes, se relève, fait encore quelques pas en écartant fortement ses pattes en dehors et en chancelant ; son museau s'appuie sur le sol.

Il retombe, essaie de se relever, mais ne peut y parvenir. Les pattes de devant sont plus faibles que celles de derrière, car c'est avec le train postérieur que l'animal s'agite et cherche à se relever.

5 h. 3. m. L'affaiblissement est remarquable ; l'animal tombe et se tient couché sur le ventre, les pattes sous lui.

5 h. 5 m. Il semble dormir, mais il dresse les oreilles et ouvre les yeux au moindre bruit. C'est plutôt une torpeur qu'un sommeil véritable.

5 h. 13 m. Il reste toujours dans le même état, quand on l'excite en le poussant légèrement, il fait de vains efforts pour se lever.

5 h. 17. m. Respiration laborieuse, accélérée, 30 inspirations par minute ; les battements cardiaques paraissent également accélérés ; on ne peut les compter à cause du tressaillement ou frémissement général qui est assez intense pour empêcher la perception des chocs du cœur contre la paroi thoracique. L'animal paraît de plus en plus engourdi ; il reste presque indifférent à ce qui se passe autour de lui.

5 h. 30 m. Le chien est toujours étendu par terre, ses membres s'agitent de temps en temps. — Sensibilité conservée, car quand on pince une de ses pattes, l'animal retire à lui cette patte, ou bien remue la queue quand on la pince.

5 h. 40 m. Il fait encore quelques mouvements spontanés pour se relever.

5 h. 45 m. En vain on le soulève et l'on cherche à le mettre sur ses pattes, il tombe comme un corps brut et s'étend par terre, le cou en extension, sans raideur.

5 h. 50 m. *Ut suprà.*

Le cœur bat 112 fois par minute. Respiration très-ralentie, 12 mouvements respiratoires par minute ; inspiration longue, bruyante et toujours accompagnée de frémissement général.

6 h. 3 m. T. R. 36°, au lieu de 39, chiffre habituel chez le chien.

6 h. 40 m. Même état. L'animal est étendu par terre, indifférent au monde extérieur, il est agité, à chaque mouvement inspiratoire, par un frémissement qui parcourt tout le tronc et les membres ; mais ces agitations ne sont plus aussi intenses. La respiration a aussi diminué d'ampleur, elle est lente, laborieuse, incomplète ; langue hors de la bouche.

7 h. On le laisse dans cet état.

Le lendemain, 29 décembre, à midi on le trouve mort.

5 h. *Nécropsie.*

Partout où l'injection a été poussée, le derme a contracté une

forte adhérence avec les plans musculaires sous-jacents. On y voit, de plus, dans le tissu cellulaire sous-cutané, des ecchymoses çà et là. Le tissu cellulaire est infiltré, épaissi, et devenu, pour ainsi dire, semblable à de la gelée. Ces lésions sont encore plus intenses à l'endroit de la peau où l'on a injecté les 25 centigrammes de conine.

Poumons. Très-congestionnés : le poumon gauche beaucoup plus que le droit ; on y voit de larges taches ecchymotiques. Pas d'emphysème.

A la coupe, on voit sourdre un liquide noirâtre, fluide.

Cœur. Ventricules pleins de caillots noirs, se prolongeant jusque dans les gros vaisseaux.

Reins. Egalement congestionnés, le rein droit plus que le gauche.

Foie. La face convexe du foie présente aussi de larges ecchymoses superficielles, plus marquées à droite. Tout le bord tranchant est congestionné.

Méninges. Egalement congestionnées ; on y voit de fines arborescences dessinant parfaitement la distribution vasculaire.

Comme on le voit, l'alcaloïde pur a une action autrement puissante que la substance livrée par le commerce sous le nom de conine. En effet, tandis que 70 centigrammes de conine impure n'ont déterminé que des symptômes relativement peu graves, chez un animal qui pesait 7 kilos 500 grammes, l'alcaloïde pur a tué, au contraire, à la dose de 65 centigrammes, administrés par doses fractionnées, un animal qui pesait 10 kilos 764, c'est-à-dire plus de 3 kilos de plus que le précédent.

Mais l'impureté de la conine n'est pas la seule cause que l'on puisse invoquer pour expliquer la différence observée dans les effets toxiques. La tolérance de l'organisme pour l'alcaloïde de la ciguë doit aussi être prise en considération. Toutes nos expériences sur les animaux démontrent, en effet, que l'organisme s'habitue facilement à l'action de la conine. Il est donc plus que probable que le chien qui a pu

résister à la dose énorme de 70 centigrammes, n'aurait pu le faire s'il n'avait pas reçu la veille la dose de 50 centigrammes.

Mais la raison qui nous paraît la meilleure pour expliquer les effets peu graves observés chez les animaux, à la suite des doses élevées, injectées dans le tissu cellulaire sous-cutané, c'est le défaut d'absorption de la substance.

Nous avons montré plus haut pages 30 et 32, les désordres locaux profonds produits par la conine, lorsqu'elle est injectée sous la peau. C'est d'ailleurs, le même chien qui avait reçu les 70 centigrammes de conine, qui offrait les ravages les plus considérables.

L'action locale, irritante de la conine était d'ailleurs telle, qu'un de nos collègues, au laboratoire de pathologie expérimentale, ayant besoin de produire dans peu de temps des plaies sur des animaux, s'adressa volontiers à la conine qui ne manqua pas son effet.

Il est évident qu'en désorganisant, en détruisant les tissus, la conine oblitère les capillaires dans une assez grande étendue et ne permet plus à l'absoption de se faire d'une manière rapide et complète. Une partie de la substance se trouve détournée de la circulation générale et agit uniquement pour produire des désordres locaux. C'est là, du reste l'opinion de M. le professeur Vulpian, opinion à l'appui de laquelle nous rapportons l'expérience suivante.

Exp. X. (26 mars 1878; chien terrier de moyenne taille).

Avant l'expérience. Pouls, constaté sur l'artère fémorale, 104 par minute. — Pupilles normales, c'est-à-dire punctiformes au soleil, dilatées à l'ombre. On fait une solution hydro-alcoolique avec 30 centigrammes de conine d'Allemagne purifiée. On introduit une canule dans la trachée et l'on dispose tout afin de faire, au

moment opportun, la respiration artificielle. Pour cela une canule est fixée dans la trachée et l'on met en marche le moteur à gaz qui fait tourner le soufflet destiné à l'insufflation pulmonaire.

10 h. 56 m. On injecte lentement, dans la veine saphène de la jambe droite, 2 CC et demi de la solution préparée, lesquels représentent 3 centigrammes de conine. Immédiatement la respiration devient difficile, anxieuse, 48 mouvements respiratoires par minute. Frémissement général. La respiration semble s'arrêter par moments.

Pouls 116 par minute, par conséquent augmentation de 12 battements par minute.

11 h. On injecte de nouveau 3 centigrammes de conine.

11 h. 2 m. Agitation. Respiration presque arrêtée. On fait la respiration artificielle en ajustant à la canule trachéenne un tuyau de caoutchouc qui communique avec le soufflet.

11 h. 4. m. Vive agitation. On ne remarque aucune modification dans les pupilles. Les yeux conservent toute leur expression.

11 h. 8 m. Injection de 6 centigrammes de conine. La respiration paraissant se faire spontanément, on supprime l'insufflation pulmonaire.

11 h. 10 m. Nouvelle injection de 6 centigrammes d'alcaloïde.

Depuis le commencement de l'expérience, il y a une abondante salivation.

11 h. 11 m. Nouvelle injection de 6 centigrammes de conine.

La respiration s'arrête et reprend l'instant d'après.

11 h. 13 m. Nouvelle injection de 6 centigrammes de conine.

L'animal est affaibli. La muqueuse conjonctivale est très-congestionnée ; la membrane clignotante couvre en grande partie les globes oculaires qui sont dirigés en bas et enfoncés dans les orbites.

Les paupières se ferment. Cou raide. L'animal est sans mouvement sur la table, il paraît engourdi, mais le moindre bruit le réveille. Salivation abondante.

11 h. 15 m. On détache un peu l'animal, qui aussitôt est pris d'agitation convulsive, de raideur tétaniforme généralisée et très-passagère.

La respiration ne paraît plus se faire ; on rétablit la respiration artificielle. Le pouls, qui avait presque disparu, revient.

11 h. 17 m. Agitation convulsive spontanée.

Raideur des membres.

L'animal, en liberté, fait des mouvements spontanés pour se lever sur ses quatre pattes, sans pouvoir y parvenir. Il reste couché sur le flanc. La moindre excitation détermine des secousses convulsives générales.

11 h. 20 m. Secousses générales spontanées.

11 h. 30 m. Pouls 80 par minute.

L'animal a de l'agitation convulsive, mais faible et à de rares intervalles. Cette agitation devient forte et fréquente quand on interrompt la respiration artificielle en comprimant un point du parcours du tube en caoutchouc qui met en communication la canule trachéale avec le soufflet.

La respiration spontanée régulière, rhythmique est impossible. Les pupilles semblent dilatées. La salivation a cessé.

11 h. 42 m. L'animal a de faibles agitations générales. Il est toujours couché sur le flanc gauche et respire artificiellement.

Pupilles toujours modérément dilatées ; quand on projette dessus un faisceau de lumière solaire, au moyen d'une glace, elles ne se resserrent pas.

De plus, l'excitation de la cornée, au moyen d'une pince, ne produit aucun clignement des paupières ; tandis que ces voiles membraneux clignent quand on les touche directement, et surtout quand on touche la conjonctive palpébrale de l'angle interne de l'œil.

On fait apparaître l'agitation convulsive générale en interrompant un instant la respiration artificielle.

Midi et 10 m. Quand on approche des pupilles une bougie allumée, celles-ci ne se contractent point, même légèrement. On répète l'expérience plusieurs fois et l'on obtient toujours le même résultat.

Midi et 15 m. Pouls 108 par minute. Frémissement général, sans convulsions, sans raideur.

On met sous le nez de l'animal une allumette dégageant du gaz sulfureux, l'animal fait une petite grimace et un mouvement comme pour éviter le gaz suffocant.

Midi et 30 m. On interrompt un instant la respiration artificielle mais cette fois on ne remarque plus cette agitation convulsive qu'on voyait tout à l'heure dans les mêmes conditions. Il n'y a qu'un peu de frémissement et la respiration paraît se faire spontanément, mais incomplètement. On rétablit la respiration artificielle.

Midi et 44 m. L'animal a toujours de l'amaurose, car si l'on touche la cornée avec une pince, on ne provoque pas de clignement

Midi et 49 m. On cesse la respiration artificielle; l'animal respire spontanément, sans agitation ni secousses convulsives.

Pupilles redevenues petites et sensibles à la lumière, car elles se contractent et deviennent punctiformes lorsqu'on en approche une bougie allumée.

Les globes oculaires ne sont plus convulsés ni cachés derrière la membrane nictitante. L'animal commence à revenir vers l'état normal.

Midi et 55 m. La cornée est un peu sensible, car on ne peut la toucher sans provoquer de clignement. Mais les paupières ne se ferment pas encore complètement.

Même cécité, car l'animal ne ferme pas les paupières quand on lui présente un objet devant les yeux; il ne cligne que quand on touche les paupières ou la cornée.

1 h. On cesse d'observer l'animal.

3 h. On le trouve rétabli et couché sous la table, dans l'attitude normale,

Le lendemain 27 mars, le chien paraît malade, il n'a rien mangé.

Le 28. L'animal a toujours l'air abattu, il reste couché toute la journée. — Le soir il a mangé.

Le 29. Il se porte mieux.

L'animal a guéri complètement.

Dans cette expérience la conine a été réellement absorbée puisqu'elle a été directement introduite dans le torrent circulatoire, mais elle l'a été à la dose de 30 centigrammes seulement, tandisque les doses introduites précédemment sous la peau étaient de 70 centigrammes; et cependant on a observé des phénomènes toxiques qui ne sont pas survenus dans les expériences précédentes.

Nous allons rapporter une autre expérience qui prouve également que lorsque l'absorption du poison est assurée, les effets sont tout différents de ceux observés dans l'expérience VIII.

Le poison a été donné cette fois-ci, par la voie stomacale

et l'animal qui a servi de sujet à expérience, avait été laissé en repos depuis une douzaine de jours environ. Il avait donc eu plus que le temps nécessaire pour éliminer entièrement tout le poison qu'il avait reçu précédemment.

EXP. XI. (6 janvier 1878; même chien, qu'on avait laissé en repos depuis une douzaine de jours. Poids 7 kil 500. Toujours couvert d'ulcères).

TR. 39,6. P. 120. Respirations, 20 par minute.

3 h. 30 m. On introduit dans l'estomac du chien, au moyen d'une sonde œsophagienne, 50 centigrammes de conine régénérée, dissous dans autant d'alcool et le tout additionné de 20 fois son poids d'eau distillée.

3 h. 50 m. C'est-à dire environ 20 minutes après, l'animal titube, frissonne, écarte ses pattes de devant pour se donner une plus large base de sustentation. Il marche comme un homme ivre.

3 h. 53 m. L'animal s'assied sur son train postérieur, les jambes antérieures toujours fortement écartées du plan médian. Quand on le fait lever, il fait quelques pas en hésitant et en chancelant.

3 h. 57 m. Agitation convulsive générale très-marquée. Parésie du train postérieur.

4 h. Même frissonnement. L'animal ne peut se tenir debout, il tombe et se relève, mais avec beaucoup d'efforts.

4 h. 7 m. Il tombe de nouveau et s'agite. Excito-motricité exagérée, car le moindre attouchement de la peau de l'animal produit un tressaillement général.

4 h. 10 m. Il reste toujours couché sur le ventre, les membres étendus, surtout les antérieurs, avec raideur passagère. Cou également en extension, alternativement raide et relâché.

Quand on fait passer rapidement la main devant les yeux de l'animal, on provoque du frissonnement, du clignement. Lorsqu'on lui présente sous le nez une allumette enflammée dégageant encore du gaz sulfureux, l'animal cligne et frissonne.

La vue, paraît troublée, car l'animal ne cherche point à éviter le doigt qui heurte la cornée. Il ne cligne que lorsqu'on touche les paupières ou la cornée.

4 h. 16 m. Il tombe sur le côté et s'agite, mais cette agitation n'a plus lieu que par intervalles, la respiration s'étant ralentie.

Les mâchoires s'ouvrent et se ferment bruyamment, l'animal claque des dents.

Battements cardiaques, à peu près 88 par minute, il est difficile de les compter exactement, à cause des efforts pour les mouvements respiratoires qui se font avec bruit et difficulté.

4 h. 25 m. T. R. 38,3.

4 h. 40 m. Excito-motricité toujours exagérée, car on détermine toujours des soubresauts et de violents frissonnements en touchant l'animal ou en frappant brusquement sur le sol.

La salive coule continuellement de la gueule de l'animal.

4 h. 50 m. Le chien paraît engourdi. Respiration saccadée, bruyante, sans stertor. Les excitations ne produisent plus de frissonnements aussi forts et aussi étendus. Si l'on marche sur le bout de la queue, celle-ci reste inerte.

5 h. Même état.

5 h. 15 m. Id.

5 h. 45 m. L'animal semble revenir, car quand on lui touche le nez, il contracte ses lèvres supérieures, et montre les dents. Les cornées, devenues ternes, redeviennent transparentes.

5 h. 50 m. Agitation un peu plus forte. Respiration haletante, incomplète, bruyante, comme celle d'un chien qui vient de faire une course rapide.

6 h. 5 m. L'animal est toujours étendu par terre. Si l'on soulève la tête et qu'on l'abandonne, elle tombe aussitôt. Le pincement du bout du nez détermine encore des mouvements des lèvres. L'animal est incapable de desserrer les mâchoires. La queue est très-mobile et sensible.

La salive coule toujours par la bouche

Pendant toute la durée de cette expérience, l'animal n'a cessé d'expulser des vers par l'anus.

Le lendemain, 7 janvier, 2 heures, le chien conserve encore une certaine hébétude.

Si maintenant on jette un coup d'œil rapide sur les expériences que nous venons de rapporter, on voit que, toutes choses égales d'ailleurs, l'intensité et la rapidité des effets toxiques sont surtout en rapport avec la rapidité et la plé-

nitude de l'absorption. On a vu toutefois que 70 centigrammes de conine, administrés par voie sous-cutanée n'ont produit que peu d'effets, tandis que 50 centigrammes de la même substance absorbés par l'estomac ont donné des résultats considérables. Il y a là une contradiction qui n'est qu'apparente. On sait, en effet, que les substances toxiques sont plus rapidement absorbées quand elles ont été introduites dans l'économie par voie hypodermique que lorsqu'elles ont été administrées par l'estomac. Si, dans l'espèce, il en a été autrement c'est que la conine injectée sous la peau altère le tissu cellulaire et le rend impropre à l'absorption. La muqueuse stomacale au contraire est protégée, dans une certaine mesure, par le mucus et le suc gastriques, contre l'action locale irritante de la conine. De plus la conine en se mélangeant à ces sucs perd de ses propriétés irritantes. Enfin, elle a dans l'estomac une surface d'absorption beaucoup plus étendue. On conçoit donc que les effets toxiques de la conine soient plus marqués quand elle a été introduite dans l'estomac que lorsqu'elle a été injectée sous la peau. Les phénomènes toxiques ont été plus rapides et plus manifestes encore avec une dose pourtant faible, 30 centigrammes, lorsque la conine a été introduite directement dans la circulation, par la méthode d'injection intra-veineuse, le mélange de la conine avec le sang empêchant sans doute ce poison d'agir localement sur les parois vasculaires.

Les expériences VIII et IX prouvent, de plus, que le degré de pureté de la substance employée a une influence très-grande sur les effets toxiques, puis que 65 centigrammes d'alcaloïde pur ont produit la mort chez un chien de 10 kilos 764, alors que 70 centigrammes d'alcaloïde impur n'ont produit que des effets peu graves chez un animal pesant seulement 7 kilos 500 grammes. Il ne faut pas croire cependant

que l'alcaloïde du *conium maculatum* soit aussi énergique, aussi redoutable que le pensent différents auteurs, car malgré la parfaite pureté des substances, dont nous avons fait usage, on a vu, que 30 centigrammes de conine, introduits directement dans la veine d'un chien de moyenne taille, n'ont pu déterminer la mort.

On sait que M. Christison a tué un lapin en deux minutes, en lui introduisant sous la peau 2 gouttes de conine, neutralisées par l'acide muriatique.

Nous avons voulu répéter cette expérience et voici les résultats que nous en avons obtenus.

EXP. XII. — 25 décembre 1877 ; lapin du poids de 1 kilog. 865 grammes).

2 h. 44 m. On injecte, sous la peau du pli de l'aine 2 gouttes de conine pure, obtenue par voie de régénération, et neutralisée par q. s. d'acide muriatique (H CL).

4 h. 30 m. Aucun effet, si ce n'est un peu de gêne dans la marche.

4 h. 45 m. On injecte 10 centigrammes de chlorhydrate de conine bien cristallisée et incolore, dissous dans q. s. d'eau distillée.

4 h. 48. L'animal marche un peu moins facilement que d'habitude.

4 h. 54 m. Le train postérieur se meut plus difficilement.

5 h. 5 m. Même état sans aucun autre trouble.

5 h. 40 m. L'animal marche mieux, et ne présente rien de particulier.

EXP. XIII. — (26 décembre, même lapin).

3 h. 40 m. On fait une boutonnière à la peau de la racine de la la cuisse droite, où l'on dépose deux gouttes de conine pure.

3 h. 53 m. On ne remarque rien d'anormal.

4 h. Id.

4 h. 30. Id.

5 h. Id,

Malgré tout le soin que nous avons mis à reproduire le plus fidèlement possible l'expérience de M. Christison, on voit que nos résultats ne répondent nullement à ceux obtenus par ce savant. A quoi peut tenir cette différence ? Nous nous sommes déjà expliqué à ce sujet. La relation des expériences antérieures aux nôtres manque de précision, de sorte qu'il est impossible d'établir un parallèle exact entre les résultats obtenus.

Quoi qu'il en soit, l'expérience X prouve que l'alcaloïde de la ciguë est loin d'avoir la redoutable énergie qu'on lui a prêtée et que M. Gubler a cru pouvoir comparer à celle de l'acide cyanhydrique (1).

Nous ne citerons ici, que pour mémoire, une expérience qui a consisté dans une injection, à un chien du poids de 7 kil. 700 grammes, de 25 centigrammes de conine pure obtenue par voie de régénération, et dans laquelle l'animal n'a présenté à l'observation qu'un peu de gêne dans la marche.

Abordons à présent l'étude du mécanisme de l'action de la conine sur l'organisme, autrement dit, l'étude de l'action physiologique de la conine.

C. — *Action physiologique de la conine sur l'organisme.* — Nous allons passer rapidement en revue les effets produits par l'alcaloïde du *conium maculatum* sur divers organes et appareils, telle qu'ils ressortent de nos expériences, si incomplètes qu'elles soient, et des recherches de différents expérimentateurs, afin de dégager le plus nettement possible les parties de l'organisme qui sont particulièrement affectées par la conine.

(1) Gubler. Comment. thérap. Édit. de 1874, p. 787.

Disons d'abord un mot de son influence sur le liquide sanguin.

I. — *Action de la conine sur le sang.*

MM. Martin-Damourette et Pelvet ont étudié l'altération que subit le sang sous l'influence de la conine, et vu que mélangé à la conine, le sang prend une coloration brune en même temps qu'il devient fluide ou visqueux. De plus « le noyau des globules rouges devient plus apparent, beaucoup plue gros et très-granuleux, en même temps que le protoplasma est refoulé en une couche mince à sa surface où bientôt il se dissout en un magma uniforme (1). »

Nous avons examiné avec le microscope une goutte de sang de grenouille mis en contact avec l'alcaloïde de la ciguë, comparativement à une autre goutte de sang pur provenant de la même grenouille. Le sang mélangé avec la conine a pris immédiatement une teinte brun-foncé, et il est devenu plus fluide. Portée sous le champ du microscope, cette même goutte offre un contraste frappant avec la goutte de sang normal qui sert de terme de comparaison. Dans le sang altéré, les noyaux des globules rouges deviennent plus visibles et considérablement plus nombreux par suite de la disparition de l'enveloppe de beaucoup d'hématies. Nous avons constaté, comme les auteurs que nous venons de citer, que le sang des animaux empoisonnés par la conine devient fluide et noir (voy. l'exp. IX, p. 32).

MM. Martin-Damourette et Pelvet ont vu les mêmes

(1) Martin-Damourette et Pelvet. *Loc. cit.*, p. 39.

altérations dans le sang des règles des femmes en cours de traitement cicuté.

Quoi qu'il en soit de cette assertion, on peut affirmer que la conine exerce une action incontestable tant sur la partie liquide, que sur les éléments figurés du sang, lorsqu'elle est mise en contact immédiat avec le fluide sanguin. Ce serait là, d'après ces auteurs, la raison de l'action curative des préparations cicutées, dans une foule d'affections en apparence dissemblables mais qui se rallient par un processus morbide commun : tendance à des hyperplasies cutanées, muqueuses, glandulaires et même interstitielles et parenchymateuses.

Cette action altérante de la conine sur le liquide sanguin, jointe à son action locale destructive, n'explique-t-elle pas l'acharnement de l'empirisme à appliquer la ciguë sur les tumeurs les plus variées ?

II. — *Action de la conine sur les muscles.*

Comme l'ont très-bien vu MM. Martin-Damourette et Pelvet, la conine mise directement en contact avec les muscles, en abolit l'irritabilité. Nous avons maintes fois constaté sur les grenouilles qu'une goutte de conine placée sur le cœur, arrête, quelques minutes après, le ventricule cardiaque en systole. L'expérience XIV que nous rapportons plus loin (p. 51), montre que, chez ces animaux, les pattes, dans lesquelles on a injecté ou inséré la conine deviennent impotentes bientôt après l'opération, et que la contractilité musculaire y diminue considérablement, tandis qu'elle est conservée dans les autres parties du corps. Ce qui prouve que les muscles sont alors influencés par imbi-

bition ou imprégnation. MM. Martin-Damourette et Pelvet ont soumis à l'examen microscopique des muscles qui avaient subi l'influence directe du poison, et ils ont vu que les fibres musculaires se brisent alors et se séparent en plusieurs tronçons ; la striation est généralement conservée et le sarcolemme est respecté.

Dans d'autres cas ils ont vu la fibre pâlir, devenir transparente comme si son contenu s'était fondu.

D'autres fois enfin, ils ont vu que les fibres avaient perdu leur striation; ils ont observé, de plus, de nombreux plis bizarrement contournés qui leur « semblent formés par le sarcolemme » (1).

Malgré ces altérations profondes constatées sur les muscles soumis à l'action directe du poison, ces auteurs reconnaissent comme nous, que l'alcaloïde de la ciguë n'exerce aucune action physiologique appréciable sur ces éléments quand il est introduit par l'absorption dans l'organisme. C'est ce que démontre l'expérience XIV, p. 51.

III. — *Action de la conine sur le système nerveux.*

On a vu, dans les expériences qui précèdent, qu'un des effets les plus constants et les plus précoces de l'empoisonnement par l'alcaloïde du *conium maculatum*, est la paralysie plus ou moins complète du mouvement, suivant les doses du poison et aussi suivant la résistance des animaux. Pour chercher à pénétrer le mécanisme de cette paralysie, nous croyons devoir rappeler à propos de la conine, les no-

(1) Martin-Damourette et Pelvet. *Loc. cit.*, p. 106.

tions que notre vénéré maître, M. Vulpian, a exposées dans ses leçons sur le curare. « *A priori*, dit M. Vulpian, la paralysie des mouvements volontaires et réflexes produite par le curare dans le domaine de la vie animale peut dépendre 1° ou de l'abolition des fonctions des centres nerveux ; 2° ou de l'abolition de l'action des nerfs moteurs sur les muscles; 3° ou de l'abolition de la propriété physiologique des muscles, c'est-à-dire de la contractilité (1). »

D'après ces notions, nous pouvons nous demander à laquelle de ces trois causes est due la paralysie des mouvements volontaires et réflexes produite par la conine dans les muscles.

Par ce que nous avons dit précédemment de l'action de la conine sur les muscles, on a vu, et les expériences suivantes le démontreront d'une façon plus évidente encore, que la contractilité musculaire n'est nullement atteinte par le poison qui nous occupe.

On peut donc, dès à présent, éliminer les muscles dans la production de la paralysie du mouvement et chercher le mécanisme de cette paralysie dans les deux autres facteurs.

1° *Nerfs moteurs.* — Sont-ce les nerfs moteurs qui ont perdu leur neurilité? Certains auteurs l'ont soutenu. On a vu plus haut (p. 15), que MM. Kölliker, Guttmann, Cl. Bernard, Jolyet, Pélissart et A. Cahours, et plus récemment MM. Martin-Damourette et Pelvet partagent cette opinion. Tandis que d'autres, comme Orfila, M. Christison, etc., sont d'un avis contraire.

(1) Vulpian. Étude de pathologie expérimentale sur l'action des substances toxiques et médicamenteuses. Journal l'École de médecine, 2e série, p. 48.

Pour ceux-ci, la conine porterait son action sur le système nerveux central. Pour les premiers, au contraire, l'alcaloïde de la ciguë serait l'analogue du curare. Comme celui-ci, il agirait sur les nerfs moteurs périphériques.

Dans leurs recherches sur la ciguë et son alcaloïde, MM. Martin-Damourette et Pelvet s'appliquèrent plus particulièrement à éclaircir ce point.

Voici une expérience qu'ils rapportent pour prouver l'action de la conine sur les nerfs moteurs périphériques.

« Exp. IV (du 20 novembr 1867). — Pour prouver que l'acynésie résulte de la perte d'excitabilité des nerfs moteurs et non de celle de la moelle.

Dix heures, à une grenouille jaune, dont les deux bras sont fixés par des liens assez serrés, on pratique la ligature de l'artère iliaque gauche sans perte de sang, et l'on constate que la circulalation capillaire est nulle dans la membrane inter-digitale correspondante et qu'elle se fait bien dans la membrane de l'autre patte. On insère alors une goutte de cicutine sous la peau de la partie supérieur du flanc droit, non loin de l'aisselle, dans une petite plaie un peu saignante. L'animal s'agite et crie ; il se fait par la plaie une petite hémorrhagie qui entraîne une partie du poison. Aussi, après cinq minutes on débarrasse cette plaie d'un caillot en gelée, et l'on y place une deuxième goutte de cicutine. La grenouille ne s'agite pas à cette nouvelle insertion, ce qui prouve l'insensibilité de la plaie. L'écoulement du sang redouble, ce liquide est visqueux, d'un brun très foncé et soumis au microscope; il présente une altération des globules rouges consistant en ce que leur noyau est plus apparent, beaucoup plus volumineux et granuleux et la zone de protoplasma qui l'entoure très-étroite, finissant même par disparaître dans certains points

Après quinze à vingt minutes, la grenouille est très-excitable, car elle tressaille au simple toucher de la peau, et elle tient la patte gauche (préservée) dans la flexion tonique et résistant forte-

ment à l'extension. Au contraire, la patte droite (non préservée) se laisse étendre sans résistance et ne se retire qu'incomplètement; la respiration des flancs est arrêtée ; il y a par instant comme des efforts de vomissements suivis de mouvements de déglutition ; la pupille est contractée. Après trente minutes, la patte non préservée reste étendue et ne présente que des contractions sur place de ses muscles, quand on excite la peau, tandis qu'il y a une fraction vigoureuse de la patte préservée et des mouvements des deux bras, surtout du gauche. Le corps forme un arc à concavité gauche, par suite du relâchement des muscles du côté droit où s'est faite l'insertion du poison. Dans la membrane interdigitale de la patte non préservée, les capillaires d'un petit calibre paraissent revenus sur eux-mêmes, et il n'y passe qu'un petit nombre de globules, tandis que les gros capillaires en sont remplis. Autour de la plaie, la peau présente une couleur d'un brun noir, d'aspect ecchymotique, et sur toute l'étendue des parties empoisonnées existe une teinte d'un brun foncé, qui contraste avec la couleur jaune claire de la patte préservée et des deux avant-bras qui présentent l'aspect des deux manchettes claires s'arrêtant au niveau de liens fixateurs. Ce phénomène ne peut être attribué qu'à la dilatation des vaisseaux capillaires ou à la couleur noire du sang qui y circule.

Après une heure la patte non préservée a perdu complètement la mobilité, mais non la sensibilité, car, si on l'excite, elle ne donne pas la moindre contraction, tandis qu'il s'en produit dans la patte préservée et dans les deux bras protégés, au moins en partie par leurs liens, surtout dans le gauche (qui est du côté opposé à l'insertion). On met à nu le nerf sciatique de la patte non préservée et, pendant toute l'opération, il y a une réaction de mouvement de la patte préservée ; en appliquant la pince électrique sur ce nerf, on a une décharge de mouvement dans les deux membres gauches (prouvant à la fois la persistance de la sensibilité du nerf intoxiqué et de l'excitabilité de la moelle), tandis qu'il ne se produit pas de contractions dans les muscles de cette patte droite empoisonnée, qui sont pourtant directement irritables. Il se fait, à de rares intervalles, des mouvements spontanés de la patte préservée, prouvant que l'action de l'encéphale persiste, au moins en partie, comme celle de la moelle et des nerfs sensitifs. Huit heures après l'empoisonnement, la patte réactif se contracte encore au

simple toucher de la main gauche et à l'excitation beaucoup plus forte des deux membres droits (que l'on se rappelle être le côté de l'insertion). Donc, à ce moment ultime de l'empoisonnement, la moelle et les nerfs sensitifs sont encore excitables, moins il est vrai dans les points voisins de l'application du poison; le nerf moteur seul est inexcitable.

Après douze heures, la patte préservée ne réagit plus à aucune excitation; mais elle est morte, car elle est roide dans la demi-flexion, et son nerf et ses muscles ne répondent plus à l'électricité. il est même rare qu'une patte anémiée par la ligature de son artère pour la soustraire à l'empoisonnement, puisse ainsi servir l e réactif pendant près de douze heures.

Quant aux muscles des parties non préservées, ils se contractent par l'électricité, à la cuisse, aux deux bras, au flanc gauche, tandis qu'ils ne se contractent pas au flanc droit autour des points où a été faite l'insertion du poison.

A l'ouverture de la poitrine on trouve le cœur volumineux, très-coloré, arrêté; mais après plusieurs excitations par déplacement, il donne quelques contractions faibles qui ont bientôt cessé, et qu'on ne parvient pas à réveiller par la pince électrique.

A ce sujet, il ne faut pas oublier que l'insertion a été faite sur un point peu éloigné du cœur, et, par conséquent, que cet organe a pu, dans une certaine mesure, subir l'imbibition.

Cette expérience nous a démontré, entre autres choses, l'abolition par la cicutine de la motricité des nerfs. Les expériences V° et VI° vont nous prouver que l'action de ce poison, comme celle du curare, porte sur les extrémités terminales des nerfs moteurs dans les muscles, et non sensiblement sur les troncs, au moins dans les premiers temps de l'empoisonnement. » (1).

Cette expérience serait certainement décisive si les auteurs qui l'ont faite avaient eu à leur disposition une substance chimiquement pure, partant, exempte de toute cause d'erreur. Il n'en est pas ainsi. MM. Martin-Damourette et Pelvet reconnaissent d'ailleurs eux-mêmes (2) qu'ils

(1) Martin-Damourette et Pelvet. Loc. cit., p. 12 et suiv.
(2) Ibid. p. 3.

se sont servis de l'alcaloïde du commerce. Nous avons montré plus haut combien on doit conserver de doutes sur la pureté de ces produits commerciaux.

La conine d'Allemagne, qui passe pour une des meilleures, sinon la meilleure, a donné à M. Mourrut, comme on l'a vu plus haut, des produits étrangers en assez grande quantité, et entre autres, une matière brunâtre, résinoïde, surnageant l'eau, tachant le papier comme de l'huile et qui paraît être la matière désignée par les auteurs sous le nom d'*éthylconine*.

Dans les expériences suivantes que nous avons instituées pour chercher l'action de la conine sur le système nerveux, nous avons fait usage de la conine d'Allemagne, purifiée par M. Mourrut, et le résultat, comme on va le voir, a été tout le contraire de celui qu'ont obtenu MM. Martin-Damourette et Pelvet. Tandis que les expériences faites avec cette huile essentielle que nous venons de signaler, ont donné des résultats absolument semblables à ceux qu'ont obtenus la plupart des auteurs, MM. Jolyet, Martin-Damourette et Pelvet en particulier. C'est donc bien cette essence résinoïde qui, masquant les effets de la conine, agissait à l'instar du curare. Voici, du reste, les expériences que nous avons faites sur ce sujet.

Exp. XIV. — (24 janvier 1878).

3 h. 40 m. On lie l'artère iliaque gauche sur une grenouille verte. L'opération se fait sans la moindre hémorrhagie.

On met à nu les nerfs sciatiques des deux côtés, on les sectionne et l'on prend sur un fil chacun des deux bouts périphériques. Pendant la recherche du sciatique droit, on crève quelques vaisseaux qui donnent du sang en assez grande quantité.

3 h. 50 m. On fait une petite boutonnière à la peau du bras droit et l'on y introduit une goutte de conine dAllemagne purifiée.

L'animal s'agite et une partie du poison s'échappe de la plaie. On en introduit alors une seconde goutte.

Nous ferons remarquer ici une fois pour toutes, que nous nous sommes servi toujours du même compte-gouttes, et que les gouttes équivalent exactement à deux centigrammes et demi.

4 h. 1 m. La respiration se ralentit. L'animal ne cherche plus à s'enfuir ; il paraît engourdi. Les paupières sont largement ouvertes; les différents segments des membres postérieurs sont fléchis les uns sur les autres.

4 h. 4 m. Le pincement des orteils ne donne lieu à aucun mouvement, les principaux troncs nerveux mixtes (sciatiques) des membres ayant été sectionnés. Quand on pince, au contraire, un point quelconque du tégument du tronc, l'animal s'agite.

4 h. 10 m. Les muscles électrisés, soit à travers la peau, soit directement, se contractent très-bien excepté ceux du bras droit où la contractilité diminuée en certains points est éteinte au voisinage immédiat de la plaie

On n'a pas oublié que c'est sous la peau du bras droit que le poison a été inséré. Dès lors il n'y a pas à s'étonner que les muscles de ce côté aient perdu en partie leur contractilité, vu l'action locale, directe, du poison sur ces organes,

Pour constater la conservation des propriétés physiologiques des muscles, on s'est servi de courants induits, faibles, de l'appareil à chariot de Du Bois-Reymond.

4 h. 15 m. La respiration ne se fait qu'à de rares intervalles, les flancs ne se soulèvent plus.

Le cœur bat vingt-quatre fois par minute. On électrise les bouts périphériques des nerfs sciatiques et l'on remarque de fortes contractions dans les membres correspondants, *des deux côtés également.*

4 h. 20 m. L'animal paraît très-affaissé , mais les excitations mécaniques de la peau de la tête, du dos et du bras gauche déterminent encore des mouvements généraux.

On remarque même, de temps en temps, des mouvements spontanés dans l'appareil hyoïdien.

4 h. 24 m. Cœur, 24 pulsations par minute.

4 h 27 m. Au moment où on le retourne, l'animal retire à lui le membre postérieur gauche (préservé), l'autre membre postérieur reste immobile.

4 h. 32 m. L'électrisation des bouts périphériques des nerfs sciatiques donne toujours de fortes contractions dans les deux membres correspondants

4 h. 37 m. Même résultat.

4 h. 40 m. On voit encore quelques mouvements réflexes spontanés.

Cœur, 20 battements par minute.

4 h. 44 m. Le pincement des doigts de la main droite donne lieu à des contractions dans ce membre et dans les deux membres postérieurs qui s'étendent fortement.

On pince les doigts de la main gauche, et l'on remarque la même extension brusque dans les deux membres postérieurs.

4 h. 54 m. Cœur, toujours 20 pulsations par minute.

5 h. 18 m. On serre fortement, entre les mors d'une pince à dissection les doigts de la main gauche, aussitôt la patte postérieure gauche (préservée) s'étend brusquement et fortement.

On répète l'expérience sur les doigts de la main droite, l'animal s'agite légèrement, mais on ne remarque aucune contraction dans la patte postérieure correspondante, ce que nous attribuons à l'épuisement de ce membre soit par l'hémorrhagie qui a eu lieu au début de l'expérience, soit par des excitations répétées. En effet, quatre minutes plus tard, cette même patte s'étend brusquement comme l'autre, quand on vient à pincer les doigts de l'animal.

5 h. 30 m. On électrise de nouveau les bouts périphériques des deux nerfs sciatiques et l'on voit de fortes contractions dans le membre gauche (préservé); tandis que du côté droit on remarque seulement de *légères secousses*, qui sont *plus manifestes,* si l'on emploie un courant plus fort.

On faradise les muscles qui se contractent normalement, même si l'on emploie un courant excessivement faible.

5 h. 35 m. Mouvements spontanés de l'animal quand il a été placé sur le dos.

5 h. 40 m. Les battements du cœur sont devenus excessivement lents et faibles.

5 h. 45 m. On met le cœur à nu et l'on constate qu'il fonctionne bien; le nombre des battements est de 24 par minute. Cette augmentation est sans doute due aux excitations mécaniques qui ont porté probablement sur le muscle cardiaque pendant l'ouverture du thorax.

6. h. En électrisant les nerfs sciatiques (bout périphérique), avec la pince de Pulvermacher, on obtient encore quelques mouvements dans le membre gauche (réservé), mais rien dans le membre postérieur du côté droit.

Cœur, 29 révolutions par minute.

L'animal est toujours dans la résolution la plus complète.

Le lendemain, 25 janvier, à midi, on trouve la grenouille encore vivante, mais il n'y a plus de contractions que dans les oreillettes — 24 par minute.

On note, de plus, quelques mouvements spontanés,

Midi et demi. On interroge de nouveau l'état des nerfs sciatiques, au moyen d'un courant induit faible de l'appareil de Du Bois-Reymond. Dans la patte gauche on observe toujours de fortes contractions, tandis que dans le membre droit (non préservé) on voit d'abord des mouvements assez énergiques, mais ces mouvements cessent bientôt et ne se manifestent plus, même quand le courant est plus fort.

On voit que l'hémorrhagie dont le membre a été le siége, au commencement de l'expérience, a causé un affaiblissement considérable dans ce membre, ce qui explique son épuisement si rapide, par rapport à l'autre membre.

Abstraction faite de cette différence d'intensité dans les mouvements, ceux-ci n'en ont pas moins persisté dans les deux membres. C'est ce fait seul qui nous intéresse et il est, comme on le voit, tout l'opposé de celui qui est apporté par MM. Martin-Damourette et Pelvet.

Voyons maintenant ce que l'on observe avec l'huile empyreumatique que nous avons mentionnée plus haut.

Exp. XV. (25 janvier 1878.)

3 h. 43 m. On met dans la bouche d'une jeune grenouille verte. 2 gouttes de cette huile extraite de la couine d'Allemagne. L'animal en rejette une partie.

3 h. 51 m. La grenouille est affaissée, inerte. Quant on écarte ses

pattes du tronc, contre lequel elles sont normalement appliquées, l'animal a de la peine à les y ramener. La sensibilité paraît émoussée, car si l'on pince fortement les doigts et les orteils, on voit que l'animal ne fait aucun mouvement.

3 h. 55 m. On met l'animal sur le dos; il reste dans cette position sans faire le moindre mouvement pour se retourner sur le ventre. On étend ses pattes postérieures, sans que l'animal cherche à les fléchir.

On remarque encore quelques mouvements spontanés. Les excitations mécaniques provoquent à peine quelques contractions fibrillaires.

4 h. 3 m. La résolution est complète. On a beau pincer, brûler, avec une allumette enflammée, certains points de la peau, l'animal n'accuse aucune sensibilité.

4 h. 10 m. Même état.

Pas de respiration.

Impossible de saisir un soulèvement de la paroi pectorale par le choc du cœur. Une aiguille-index, plantée dans la région précordiale, accuse 28 battements par minute.

4 h. 45 m. M. Vulpian, met à nu les nerfs sciatiques; il les électrise avec la pince de Pulvermacher et n'obtient aucun mouvement dans les membres

Répétée à différentes reprises, cette électrisation lui donne toujours le même résultat : absence de tout mouvement dans les membres.

Cette expérience a été le point de départ de nos recherches comparatives entre la conine et cette matière résinoïde. En voici une autre, faite avec la même substance, et qui démontre que ce premier résultat est un fait constant.

Exp XVI. (26 janvier 1878; grenouille brune, moyenne taille, très-vive.)

1 h. 55 m. On injecte sous la peau de la jambe droite, 7 centigrammes de l'huile essentielle.

5 h. 6 m. La patte injectée est paralysée. On n'y voit passe produire de mouvements spontanés.

5 h. 15 m. Cette patte est insensible aux excitations méeaniques. Mais la pince électrique de Pulvermacher y détermine des contractions.

5 h. 20 m. L'animal est beaucoup moins agile.

5 h. 35 m. Il est complétement engourdi.

5 h. 40 m. On ne voit plus de mouvements respiratoires. On pince fortement les pattes, ou l'on en brûle les extrémités avec une allumette enflammée, l'animal n'exécute point de mouvements. Cependant, quand on le tient suspendu par la patte injectée, il agite l'autre patte.

Les muscles de la patte, qui a reçu l'injection, ne répondent plus à l'excitation électrique.

5 h. 50 m. Le pincement d'un point quelconque du tégument, provoque du clignement et quelques légers mouvements dans les narines et dans l'appareil hyoïdien.

Quand on lui écarte les deux mâchoires l'une de l'autre, l'animal ne fait aucun effort pour les rapprocher, de sorte que la bouche reste béante.

5 h. 55 m. Les yeux restent fermés. Ecarte-t-on les paupières, l'animal les rapproche aussitôt, en même temps qu'il exécute un léger mouvement respiratoire.

5 h. 58 m. Collapsus profond. Cœur, 24 évolutions par minute.

6 h. 6 m. On met alors les deux nerfs sciatiques à nu, on les sectionne et l'on en prend les bouts périphériques sur un fil. On électrise d'abord les muscles des membres qui se contractent très-bien ; on électrise ensuite les nerfs qui s'y rendent, et l'on n'observe aucun mouvement.

Répétée plusieurs fois de 5 en 5 minutes, cette expérience donne toujours le même résultat.

6 h. 24 m. L'aiguille-index plantée dans la paroi précordiale, ne marque que des contractions faibles et lentes, 20 par minute.

Pour rendre ce résultat plus évident, nous avons encore institué l'expérience suivante.

Exp. XVII. (27 janvier 1878).

4 h. 10 m. On lie l'artère iliaque gauche, chez une grenouille verte. L'opération se fait sans aucune hémorrhagie. Au lieu de

fixer l'animal sur une plaque de liége, par des épingles, comme nous le faisions, nous enveloppons les quatre pattes de la grenouille avec des bandelettes étroites de linge mouillé dont on fixe les chefs sur la plaque de liége.

Ce procédé permet d'éviter toute cause d'erreur provenant de lésions locales déterminées par des aiguilles, en même temps que de fixer solidement l'animal.

4 h. 15 m. On injecte sous la peau de la jambe droite 7 centigrammes d'huile essentielle, c'est-à-dire 1 division de la seringue de Pravaz.

4 h. 30 m. L'animal traîne la patte injectée qui reste étendue et flasque.

4 h. 43 m. Le pincement de cette patte ne donne lieu à aucun mouvement.

4 h. 50 m. On ne remarque aucun mouvement respiratoire dans les flancs; l'appareil hyoïdien fonctionne encore, bien que faiblement.

4 h. 57 m. Mouvements spontanés dans la *patte gauche* (*préservée*), rien dans l'autre.

5 h. 15. Même état. Les muscles de la patte injectée répondent mal à l'électricité ; ils se contractent encore mais pas aussi vigoureusement que ceux de l'autre patte.

5 h. 20 m. On passe légèrement sur la grenouille un pinceau trempé dans l'eau, l'animal étend brusquement la patte *préservée* qu'il tenait fléchie.

5 h. 31 m. Cœur 20 pulsations par minute, constatées au moyen d'une aiguille-index.

5 h. 40 m. On découvre et on sectionne les nerfs sciatiques. Pendant cette opération l'animal donne de fortes secousses avec le membre gauche (*préservée*), tandis que l'autre patte (non préservée) reste immobile.

5 h. 55 m. On électrise les deux bouts périphériques des nerfs sciatiques et l'on voit des *contractions énergiques dans le membre préservé*, tandis que la patte intoxiquée reste toujours dans l'immobilité la plus complète.

On interroge de la même manière les muscles. On les trouve contractiles, mais les contractions sont moindres du côté non préservé.

6 h. Cœur 16 mouvements par minute.

Bien que le poison ait été injecté dans le membre postérieur destiné à servir de terme comparaison, on voit que le résultat n'est pas moins clair, si l'on fait toutefois la part des phénomènes dus à l'action locale du poison.

D'ailleurs, l'expérience suivante, faite dans de meilleures conditions, conduit à des conclusions identiques.

Exp. XVIII. (29 janvier 1878)

On lie l'artère iliaque gauche sur deux grenouilles A et B.

1 h. On injecte, toujours sous la peau de l'avant-bras droit, à A, 14 centigrammes de conine, à B, autant d'huile de ciguë. Les doses ont éte augmentées à dessein afin de rendre l'engourdissement des animaux plus rapide.

1 h. 5 m. Les grenouilles s'affaissent presque aussitôt et leurs mouvements deviennent très-difficiles.

1 h. 15. On ne voit plus que quelques faibles mouvements spontanés ; les grenouilles sont à peu près inertes

1. h. 30 m. Mouvements respiratoires à peine visibles. Les chocs du cœur ne sont plus perceptibles par le soulèvement de la paroi thoracique. On plante dans cette paroi une aiguille qui marque 20 pulsations chez A et 24 chez B.

1 h. 35 m. Dépression profonde.

On découvre alors les nerfs sciatiques droits.

On électrise le bout périphérique de ces nerfs à l'aide de la pince de Pulvermacher.

Chez A, le membre correspondant (non préservé) donne de *fortes contractions*.

Chez B (huile), la même épreuve reste *négative*.

On électrise alors le bout central de ces mêmes nerfs.

Chez A, le membre préservé (gauche) *n'exécute aucun mouvement*, tandis que ce même membre, chez B, entre immédiatement en *contraction* aussitôt qu'on touche, avec la pince électrique, le bout central du nerf sciatique.

On recommence l'expérience avec l'appareil de Du Bois-Raymond et on arrive au même résultat, plus net encore s'il est possible,

à cause sans doute de la force plus grande des courants induits donnés par cet appareil.

1 h. 45 m. On ne voit plus, chez A, le choc du cœur ; l'aiguille-index reste immobile. On ouvre le thorax et on trouve le cœur arrêté en diastole.

1 h. 50 m. B vit encore, mais le cœur ne bat plus que 16 fois par minute.

On faradise les muscles et on les trouve parfaitement contractiles, non-seulement chez A, mais encore chez B qui est morte depuis 25 minutes.

De toutes ces expériences, nous nous croyons en droit de conclure *que la conine extraite du conium maculatum, quand elle est dépouillée de son huile essentielle, n'a aucune action sur les nerfs moteurs.* L'opinion contraire a pu être soutenue, parce que les physiologistes ont fait jusqu'à présent usage de produits impurs, dans lesquels prédominait, très-probablement, cette huile essentielle que nous venons d'expérimenter.

Nous avons dit, plus haut, que la substance qui a servi aux expériences de MM. Martin-Damourette et Pelvet n'était qu'un produit commercial impur.

L'alcaloïde dont se sont servis, dans leurs expériences, MM. Jolyet, Pélissart et Cahours, n'était pas plus pur. A l'occasion d'une note communiquée tout récemment à la Société de Biologie (séance du 2 février 1878), par M. Bochefontaine, de la part de M. Mourrut, et qui mentionnait les conclusions de nos expériences, M. Jolyet déclare lui-même « qu'il n'est pas certain que la cicutine dont il se servait fût de la cicutine chimiquement pure (1). »

C'est donc très-probablement, comme on le voit, l'état

(1) Gaz. médicale. 10 mars 1877, p. 121.

d'impureté de la conine qui est la cause de la divergence d'opinion entre les auteurs qui se sont occupés de l'étude des propriétés physiologiques de la ciguë.

On verra plus loin, quand nous étudierons le bromhydrate de conine, que ce sel donne identiquement lieu aux mêmes phénomènes que la conine.

C'est là une preuve de la parfaite pureté de la conine dont nous avons fait usage, en même temps que de l'identité d'action du bromhydrate de conine et de la conine elle-même.

2° *Nerfs sensitifs.* — La conine a-t elle une action propre, élective, sur les cordons nerveux sensitifs? Nous avons vu déjà, par les expériences précédentes, que si la conine porte son action sur les centres nerveux (exp. XIV, XVIII), elle n'a pas d'action sur les nerfs centrifuges (exp. XIV). L'expérience XVIII montre qu'il en est encore de même pour les fibres nerveuses centripètes. Celles-ci paraissent conserver longtemps leur intégrité fonctionnelle, et ne cessent de remplir leurs fonctions que lorsque les propriétés physiologiques de la substance nerveuse centrale sont abolies.

Le réactif qui nous a souvent servi à examiner la sensibilité est celui que l'on retrouve vivant dans l'organisme, c'est la cornée et la conjonctive des animaux intoxiqués. « En effet, quel que soit le genre de mort, dit Claude Bernard, l'œil est en général le dernier organe qui accuse de la sensibilité » (1).

(1) Claude-Bernard. Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses. 1857, p. 235.

Nous avons constaté (exp. XI) que lorsque l'animal était dans la stupeur, si l'on passait la main rapidement devant ses yeux, il clignait et frissonnait en même temps. Le résultat a été plus net encore dans l'expérience X, p. 35, car lorsque la vue était tellement troublée que l'animal n'évitait plus l'objet qu'on dirigeait vers son œil, il clignait encore lorsqu'on touchait la cornée ou la paupière. Ainsi que l'expérience X le montre, il y a un moment où la cornée elle-même devient tout à fait insensible; on peut la toucher, la pousser dans un sens ou dans un autre, sans pouvoir déterminer le moindre clignement. Mais si alors l'instrument effleure la conjonctive palpébrale, surtout dans l'angle interne de l'œil, on provoque encore des clignements répétés. La sensibilité de cette partie de l'œil peut donc survivre à celle de la cornée. L'on sait d'ailleurs (Claude Bernard), que la sensibilité ne s'éteint jamais simultanément dans la cornée et dans la conjonctive palpébrale. La conine serait-elle du nombre des substances qui ont la singulière propriété de respecter la sensibilité de la conjonctive intra-palpébrale plus longtemps que celle de la cornée?

Les altérations physiologiques de la substance nerveuse centrale peuvent expliquer ce fait sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir une action spéciale du poison sur les nerfs centripètes. En effet, il suffit d'admettre que les origines centrales des fibres centripètes de la conjonctive sont atteintes par le poison plus tard que les fibres centripètes des paupières. De même, ces modifications physiologiques de la substance grise nerveuse centrale expliquent les troubles profonds qui sont produits dans la sphère de la motilité, sans que les nerfs centrifuges participent à ces altérations (exp. XIV, XVIII). Ces deux ordres de conducteurs nerveux, centripètes et centrifuges, n'offrent d'ailleurs au-

cune différence dans leurs propriétés physiologiques, ainsi que le fait remarquer M. le professeur Vulpian (1)

Il n'y a dans ces nerfs qu'une différence de rôle ou de fonctions. Des physiologistes éminents ont pensé que certaines substances toxiques peuvent abolir les fonctions des nerfs centrifuges, tandis que d'autres poisons détruiraient seulement les fonctions des nerfs centripètes, et ils se sont appuyés sur ces faits pour démontrer qu'il existe une différence entre les fonctions des filets nerveux eisodiques et des filets exodiques. Mais M. Vulpian déclare que « nous ne connaissons pas, quoi qu'on en ait dit, de substances toxiques abolissant les propriétés physiologiques des fibres motrices et respectant celles des fibres sensitives, ou produisent des effets inverses » (2).

La conine, en résumé, n'a pas plus d'action sur les nerfs sensitifs que sur les nerfs moteurs ; elle n'atteint la sensibilité et la motilité que par l'intermédiaire des centres nerveux encéphalo-médullaires.

6. — *Action locale de la conine sur les nerfs.*

Nous n'avons considéré jusqu'à présent que l'influence de la conine sur les nerfs, après absorption par les voies circulatoires.

Nous devons dire un mot de son action directe, locale, sur ces nerfs.

On a vu, dans nos expériences, que l'endroit de la peau où l'on introduit le poison, devient insensible au bout de très-peu de temps.

(1) Vulpian. Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux. 1866, p. 186 et suiv.

(2) Vulpian. Leçons sur l'appareil vaso-moteur. 1885, p. 9.

MM. Martin-Damourette et Pelvet ont spécialement étudié cette action locale sur les nerfs ; ils ont trouvé une désorganisation complète de ces organes.

Cette altération, d'ailleurs, n'est pas propre aux nerfs seuls ; on a vu qu'elle atteint également les muscles et les autres tissus. Il n'y a donc pas lieu d'insister sur cette action locale pour les nerfs en particulier.

L'abolition de la sensibilité par contact direct est un fait clinique rapporté par M. le professeur Gubler, et qui vient à l'appui de nos observations sur les animaux.

« Il y a quelque temps, dit M. Gubler, j'avais prescrit à M. X..., atteint de carcimone hépatique, de la ciguë à l'intérieur et des frictions sur le ventre avec le baume de conicine.

Madame X..., se chargea de faire elle-même ces frictions, étendant le liquide avec l'index et le médius de la main droite. Au bout de quelques jours, elle remarqua que ces doigts devenaient pâles et engourdis et que la sensibilité avait disparu au point qu'elle se coupa fortement sans s'en apercevoir autrement que par l'écoulement du sang. Ce petit accident lui donna l'éveil et elle fit les frictions avec la main gauche enveloppée d'un gant.

Bientôt, les mêmes effets se montrèrent aux doigts médius et index de ce côté : pâleur et anesthésie.

En sorte que la démonstration devenait évidente et on ne pouvait douter de l'effet anesthésique local du baume de conicine. Seuls les doigts qui touchèrent ce baume furent anesthésiés. Et notons qu'il ne s'agissait pas d'une femme nerveuse ou impressionnable à l'excès, Mme X... est d'un caractère très-calme, et elle a dépassé la période de la ménopause.

En définitive, si la conicine a surtout une action puissante sur les nerfs moteurs, il n'est pas douteux qu'elle atteint aussi les nerfs sensitifs (1).

La conclusion de l'auteur, vraie en tant qu'elle s'applique à l'action locale de la conine, comme c'est ici le

(1) Société de thérapeutique. Séance du 13 janvier 1875.

cas, cesse de l'être quand elle embrasse en même temps l'action générale de l'alcaloïde. Nous croyons avoir prouvé, en effet, que la conine introduite dans l'organisme par voie d'absorption, n'atteint pas plus les nerfs moteurs que les nerfs sensitifs.

On n'a qu'à jeter un coup d'œil sur nos expériences et aussi sur celles de MM. Martin-Damourette et Pelvet, pour se convaincre de la réalité et de la constance de l'anesthésie locale par altération des fibres nerveuses, à l'endroit et au voisinage du point où le poison a été appliqué ou injecté.

L'examen microscopique, fait par les auteurs que nous venons de citer, ne laisse d'ailleurs aucun doute à cet égard.

L'importance clinique de cette action locale n'échappera à personne. C'est cette action certainement, ainsi que nous l'avons fait observer ailleurs, qui justifie et légitime l'emploi si fréquent des préparations cicutées par les anciens.

« On a vu, disent MM. Martin-Damourette et Pelvet, avec quelle rapidité la cicutine produit l'anesthésie locale la plus complète au point où elle est appliquée, et assez loin sur les parties voisines. C'est dans ce fait qu'il faut évidemment chercher la raison des guérisons de névralgies, de rhumatismes, de demangeaisons et autres hyperesthésies de la peau, d'apaisement des douleurs du cancer même, etc. » (1).

3° *Centres nerveux.* — Après l'exposé qui précède, nous pouvons maintenant répondre au problème que nous nous étions posé relativement à l'action physiologique de la conine (p. 47), que cette substance n'agit ni sur les muscles, ni sur les nerfs, c'est donc sans doute dans les centres ner-

(1) Martin-Damourette et Pelvet. Loc. cit., p. 126.

veux que l'on doit chercher à localiser son action. Le problème ainsi simplifié n'admet plus que deux facteurs, à savoir ; si la paralysie des mouvements volontaires et réflexes produits par la conine est due à l'abolition des propriétés des centres encéphaliques et médullaires à la fois, ou bien à une action sur l'un de ces centres à l'exclusion de l'autre. C'est ce point que nous allons chercher à élucider présentement.

Encéphale.—Dans une certaine période de l'intoxication, les animaux ne voient, ne sentent rien, ils n'exécutent pas de mouvements spontanés. Nous avons plus d'une fois remarqué de la somnolence (Exp. I, II, IV, V, VIII), et constamment la stupeur est survenue. Toutefois ces phénomènes ne se montrent que tout à fait à la dernière phase de l'intoxication, les premiers phénomènes de l'empoisonnement étant caractérisés par une plus grande irritabilité. C'est près de la période du collapsus, en général, que les symptômes d'engourdissement surviennent. Jusque-là l'intelligence paraît conservée, car les animaux se montrent encore sensibles aux caresses et aux menaces, soit par l'expression de leurs regards, soit par le mouvement de leur queue. Quelquefois même ils écartent légèrement les lèvres, peut-être comme pour mordre. (Exp. XI.)

D'une autre part, les mouvements spontanés volontaires de la queue, des oreilles ne cessent que tardivement. Chez les grenouilles surtout, les mouvements spontanés persistent très-longtemps.

On verra dans la suite que chez une grenouille privée de ses lobes cérébraux et empoisonnée par le bromhydrate de conine, les effets toxiques n'ont pas été sensiblement modifiés.

Les centres encéphaliques sont donc à peu près respectés

par la conine au début de l'intoxication par cette substance. La conservation de la sensibilité, comme nous l'avons vu, prouve également ce fait qui est en accord avec les observations des cas d'empoisonnement chez l'homme, avec le cas de *Duncan Corr*, entre autres, rapporté par J. H. Bennett (voy. p. 106). Tous les auteurs sont, d'ailleurs, unanimes sur ce point.

Moelle épinière et le bulbe. — La moelle épinière et le bulbe paraissent être les organes de prédilection de la conine. En effet, nous avons vu que la conine exalte, à un certain moment, l'excitabilité de ces centres, pour l'atténuer ensuite, et bientôt l'abolir définitivement, si la dose a été suffisamment élevée (Exp. X, XI). A la première phase de cette action, nous pouvons rattacher les secousses spasmodiques que présentent les animaux, peu après le début et à la période de retour de l'intoxication. En cela, la conine se rapproche du curare, qui donne lieu aussi, comme on le sait, à des frémissements musculaires.

L'asphyxie commençante, ou l'anoxémie, doit sans doute entrer pour une large part dans la production de ces spasmes musculaires, car, lorsqu'on établit la respiration artificielle sur les chiens qui sont dans cet état d'agitation convulsive, dont les secousses correspondent surtout avec les mouvements d'inspiration, on voit bientôt ces secousses diminuer considérablement, pour ne reparaître qu'à intervalles éloignés, séparés par de nombreuses inspirations artificielles. (Exp. X.)

Si l'asphyxie seule produisait les secousses spasmodiques, celles-ci disparaîtraient entièrement. Or, comme elles sont seulement très-diminuées par l'insufflation pulmonaire, il faut nécessairement admettre que la substance toxique exerce par elle-même une influence excitante sur la moelle

épinière. L'animal, à cette période de l'intoxication, subit une double influence excitante des centres bulbo-médullaire : d'une part, action de l'asphyxie; d'autre part, action du poison. Si l'on supprime les effets convulsivants de l'asphyxie, on n'observe plus que ceux de la conine à son début.

A ce titre, la conine serait, non pas l'analogue du curare, qui n'a pas d'action sur la moelle épinière, mais de la strychnine. Comme celle-ci, la conine exalterait, dans une certaine mesure, l'aptitude fonctionnelle du système nerveux.

On observe quelquefois sur les animaux intoxiqués par la conine, de véritables contractures tétaniques, faibles, passagères, du cou et des membres (Exp. X., XI.) C'est encore là un fait qui indiquerait une certaine analogie d'action entre la strychnine et la conine. Mais cette analogie n'est pas de longue durée, elle cesse bientôt et fait place à une sorte d'antagonisme entre les deux substances. En effet, tandis que la strychnine persiste dans son action excitante sur les centres bulbo-médullaire, la conine, en définitive, tend à déprimer ou supprimer l'excito-motricité de mêmes centres.

Ces faits nous conduisent à étudier expérimentalement l'antagonisme signalé par les auteurs, comme possible, entre ces deux substances.

Nous consignons plus loin le résultat de nos recherches sur ce point.

Quels sont les éléments de la moelle épinière qui sont exclusivement ou plus particulièrement atteints par la conine? Les faisceaux blancs médullaires étant seulement des conducteurs, il n'est pas probable que ces parties soient plutôt intéressées que les cordons nerveux périphériques. Or, nous savons (Exp. XIV., XVIII), que ces cordons ner-

veux sont respectés par la conine. Il est donc probable, sinon certain, que c'est sur la substance grise bulbo-médullaire que s'exerce de préférence, l'action dépressive de la conine. La preuve expérimentale directe en fait encore défaut.

4° *Action de la conine sur les organes des sens.* — Nous ne parlerons que de l'appareil de la vision, le seul qui offre un intérêt véritable.

On a vu dans les expériences X et XI que la sensibilité, après avoir longtemps persisté dans la cornée, finit aussi par disparaître dans cette partie. Alors l'attouchement direct de cet organe ne provoque plus aucun mouvement de clignement. Mais la vue nous a paru troublée bien avant que la sensibilité eût disparu. Car alors que l'attouchement de la conjonctive palpébrale était encore capable de provoquer le clignotement des paupières, on pouvait présenter, devant les yeux des chiens intoxiqués, un doigt ou un objet quelconque sans que ces animaux parussent le moins du monde s'en apercevoir. On pouvait approcher brusquement le poing de leurs yeux grands ouverts, sans que les animaux fussent sensibles à ce geste de menace.

Donc, le trouble visuel est réel. Mais quel est ce trouble? Est-il simplement un défaut d'accommodation, ou une véritable cécité?

Nous ne pouvons pas admettre que ce soit l'effet d'un défaut d'accommodation pur et simple, bien que l'accommodation puisse être aussi troublée. Car, l'accommodation troublée, trouble bien la vue à son tour, il est vrai, mais ne l'abolit pas, elle la rend simplement confuse en détruisant la netteté des images. Confuse ou non, du moment qu'il y a image sur la rétine, le clignement est naturel à l'approche des coups qui menacent l'œil.

C'est un mouvement instinctif qui se fait inévitablement, si la vue est tant soit peu possible.

C'est donc à la cécité qu'il faut rapporter l'insensibilité absolue que nous avons constatée sur les chiens quand on approche brusquement des corps étrangers de leurs yeux.

Cette cécité s'explique d'ailleurs très-bien par l'action du poison sur les ganglions optiques ou les tubercules bijumeaux.

Les modifications pupillaires nous ont paru nulles ou insignifiantes; une seule fois (Exp. X.) les pupilles se sont manifestement dilatées pendant la période d'excitation ; elles sont restées ainsi dilatées et insensibles à l'action de la lumière. Puis, au moment de la période de retour, l'iris est redevenu contractile, et les pupilles se sont rétrécies.

Dans l'expérience X nous avons noté une autre particularité : le retrait des globes oculaires dans les orbites, et la disparition de la partie interne de la cornée derrière la membrane nictitante très-congestionnée qui s'avance de dedans en dehors sur le globe de l'œil. Ce phénomène est à peu près semblable à celui que l'on observe à la suite de la section du cordon cervical sympathique ou de l'ablation du ganglion cervical supérieur.

Ces faits démontrent l'influence de la conine sur le système nerveux ganglionnaire, influence que les modifications cardiaques, etc., rendent d'ailleurs évidente. Nous verrons à propos du bromhydrate de conine, cette action sur le système nerveux sympathique se manifester d'une façon remarquable chez les grenouilles qui perdent leur coloration par suite de la contraction des cellules pigmentaires (Exp. XXIX, p. 91).

5° *Action de la conine sur la circulation et la respiration.*

- Sous l'influence de la conine les mouvements du cœur sont d'abord accélérés, précipités, puis en dernier lieu ralentis et affaiblis, sans présenter d'interruption (Exp. IX., X., XI., XIV.) Mais de tous les organes, le cœur est encore celui qui meurt le plus tard. On ne sauraitdonc considérer l'alcaloïde de la grande ciguë comme un poison dn cœur.

L'expérience XIV en particulier démontre bien que cet alcaloïde n'est pas un toxique cardiaque, puisque l'on y voit cet organe seul survivre alors que la vie est éteinte dans toutesles autres parties du corps.

Contrairement à l'assertion de MM. Martin-Damourette et Pelvet (1) nos expériences établissent que la respiration est de toutes les fonctions organiques, celle qui est la plus promptement influencée par la conine. Comme la circulation, elle est d'abord fouettée, activée, mais elle ne tarde pas à s'embarrasser et s'affaiblir, se ralentir, pour cesser complétement (Exp. I., II., IX., X., XIV.) C'est le besoin d'air nécessaire à l'hématose, en grande partie, qui explique, chez les animaux intoxiqués, les efforts, les mouvements bruyants des màchoires, des dents (Exp. XI.) et l'agitation.

Les lésions pulmonaires constatées à la nécropsie (Exp. IX. p. 32), telles que des congestions et des ecchymoses, montrent bien l'influence principale de l'asphyxie dans la mort par la conine.

Les troubles respiratoires profonds, observés pendant la vie, ne tiennent pas, comme les auteurs cités plus haut l'ont avancé (2), à la parésie des extrémités motrices des nerfs. Les lésions physiologiques des centres nerveux bulbaires qui president à la respiration, expliquent mieux tous les phénomènes asphyxiques présentés par nos animaux intoxiqués. L'accélération de la respiration, audébut de l'intoxi-

(1) Martin-Damourette et Pelvet. Loc. cit., p. 136.
(2) Id. Pelvet. Loc. cit., p. 136.

cation, tient également à l'action du poison sur ces mêmes centres. L'action déprimante survient après.

6° *Action de la conine sur la digestion, les sécrétions, la calorification.* — Les auteurs signalent, et nos expériences avec le bromhydrate et le chlorhydrate le prouvent, que cette substance (conine) a une action incontestable sur l'appareil digestif. Ainsi l'on a observé les vomissements, les défécations involontaires, etc.

On a également signalé l'influence de la conine sur les sécrétions, par exemple : l'augmentation dans la quantité des urines, des sueurs, etc. Nous avons vu deux fois la salivation devenir abondante (Exp. X. et XI.), mais nous n'avons rien observé pour l'urine.

La calorification est-elle influencée par la conine ?

Dans l'expérience I, la température rectale a varié à peine d'un dixième de degré; de 38°,8 qu'elle était au début de l'expérience, elle est montée à 38°,9. C'est là, comme on le voit, une différence tout à fait insignifiante.

Mais dans d'autres expériences, l'écart a été considérable.

Ainsi dans l'expérience XI elle était 39°,6 avant l'expérience elle est tombé à 38°,3, différence de 1,3. L'expérience IX a été plus démonstrative encore; de 39° qu'elle était au début, la température est tombée à 36°, différence considérable comme on le voit. Ces résultats s'accordent donc avec ceux de MM. Martin-Damourette et Pelvet qui ont noté aussi un abaissement notable de la température chez les animaux soumis à l'influence de la conine.

§ 2. — Sels de conine.

Cette étude est, à proprement parler, celle du bromhydrate, car nous n'avons fait avec le chlorydrate de conine

qu'une seule expérience, d'ailleurs intéressante, que nous citerons chemin faisant.

Nous suivrons dans cette étude le même ordre que nous avons adopté pour la conine.

a. *Action locale du bromhydrate de conine.*

L'insensibilité et l'impotence des membres dans lesquels on injecte le bromhydrate de conine (Exp. XXVIII p. 89) prouvent que cet agent toxique tend aussi à désorganiser les tissus avec lesquels il est en contact. Ce fait est d'ailleurs prouvé par l'expérience XX, où la nécropsie a révélé une certaine infiltration œdémateuse dans le tissu cellulaire sous-cutané, au niveau du point où l'on avait injecté le liquide.

Mais ces désordres locaux sont légers si on les compare à ceux que produit la conine. Dans d'autres expériences où l'on a pu faire l'autopsie, on n'a point constaté de lésions locales soit dans le tissu cellulaire sous-cutané (Exp. XXII), soit dans la muqueuse stomacale ou intestinale (Exp. XXIV). On verra plus loin que, dans les nombreuses injections hypodermiques faites chez l'homme avec des solutions concentrées de bromhydrate de conine, il n'y a jamais eu d'accident local.

On peut donc dire que, si le bromhydrate de conine produit, comme la conine, de l'anesthésie locale ou même quelques légers désordres dans certains cas, ces désordres ne vont pas jusqu'à déterminer les altérations profondes que nous avons si souvent constatées avec la conine.

b. — *Effets toxiques.*

Nous avons étudié ces effets comparativement par la voie

sous-cutanée et par l'absorption stomacale. Nous allons d'abord exppser les premiers.

Exp. XIX. (5 décembre 1877; chien du poids de 6 k. 800 gr.)

T. R. 39°, 2. — P. 96, — Respiration 16 par minute.

3 h. 5 m. On injecte, dans le flanc gauche, tout près de la racine du membre postérieur gauche, 25 centigrammes de bromhydrate de conine, dissous dans quantité suffisante d'eau distillée pour faire 1 c. c.

3 h 8. L'animal reste debout, immobile, tête baissée ; air hébété, stupeur, frissonnement.

3 h. 10 m. Il se couche et se relève.

3 h. 15 m. Inquiétude. Agitation de plus en plus forte. Respiration accélérée et irrégulière, 20 par minute. Pouls 104 par minute. Mouvements difficiles. Raideur dans les membres.

3 h. 20 m. L'animal écarte ses membres du plan médian pour mieux s'équilibrer. Il se couche difficilement et s'épuise en vains efforts pour se relever.

Toujours la même agitation. Tête toujours baissée, on dirait que l'animal est impuissant à la soulever.

3 h. 45 m. Il se lève avec beaucoup de peine et bientôt il se couche de nouveau et se lèche les pattes.

4 h. 5 m T. R. 39°. Respiration, à peu près 20 par minute, toujours irrégulière et accompagnée, à l'inspiration, de secousses convulsives générales.

4 h. 20 m. L'animal paraît plus à son aise. Il reste couché, mais quand on le pousse légèrement, il se lève et marche, quoique difficilement.

5 h. On sonde l'animal et on en retire une petite quantité d'urine, 15 à 20 c. c. à peu près.

Traitée par la potasse, cette urine a dégagé l'odeur caractéristique de la conine.

6 h. Le chien va mieux, il marche bien et n'a pas de frisson. Mais il conserve encore un certain air d'apathie.

Il mange bien.

4 décembre. — L'animal ne présente rien de particulier.

Après avoir laissé l'animal reposer un jour, nous recom-

mençons l'expérience le 5 décembre, mais avec une dose de substance deux fois plus forte. Cette dose a été mortelle.

Exp. XX. (5 décembre 1877. Même chien).

T. R. 38°,7. — Respirations 15. — P. 86 par minute.

2 h. de l'après-midi. On injecte, à la patte postérieure droite, 50 centigrammes de bromhydrate de conine, en solution aqueuse.

2 h. 5 m. L'animal tient les pattes postérieures écartées du plan médian. Il est inquiet, a le regard fixe, du frisson. Il ne peut rester à la même place. Il s'agite, tient la patte injectée soulevée et fléchie. Raideur dans le train postérieur. Tête baissée constamment.

2 h. 20 m. Il se couche un instant puis aussitôt il se relève et gémit.

2 h. 30 m. Même agitation, mêmes essais alternatifs de se coucher et de se relever. Tout cela avec beaucoup de difficultés.

2 h. 50 m. L'animal se couche et ne peut se relever. Respiration très-laborieuse, à peu près 26 par minute.

Pouls 192 environ, car il est difficile de l'explorer à cause de l'intensité de l'agitation convulsive.

T. R. 38°,6.

3 h. 10 m. Pouls ralenti, 76 par minute. La respiration ne se fait qu'à de rares intervalles.

Résolution complète. On excite la peau, en la pinçant, on marche sur la queue, sur les pattes ; aucun mouvement. On touche la cornée, les paupières ; pas de clignement.

3 h. 15. Mort.

4 h. 10 m. *Nécropsie.*

Poumons. — Quelques plaques ecchymotiques çà et là.

Muqueuse trachéale normale.

Cœur. — Ventricule droit rempli de caillots noirs. Ventricule gauche vide.

Foie, reins, un peu congestionnés.

Vessie. — Contient une certaine quantité d'urine

Intestins. — Rien de particulier. On trouve dans une portion moyenne. une pelote de tænias vivants.

Estomac. — Plein de matières fécaloïdes.

Cerveau. — Pie-mère fortement congestionnée. La substance blanche paraît aussi un peu congestionnée.

Au niveau de la piqûre, faite le 3 décembre, on trouve sous la peau un peu d'irritation inflammatoire. En ce point le tissu cellulaire est infiltré et épaissi.

L'examen de l'urine donne les résultats suivants :

Réaction faiblement acide. Couleur normale, ombrée. Point d'albumine. La couleur déterminait bien un trouble floconneux, mais qui était dû à des phosphates, car l'urine ainsi troublée, se clarifiait par l'addition de l'acide azotique.

Quelques centimètres cubes de cette urine, traités à froid par la potasse, nous ont donné ce même dégagement de conine que nous avions déjà remarquée dans l'expérience précédente.

Les organes tels que le foie, les poumons, les reins, et aussi quelques caillots sanguins, conservés dans des vases clos et examinés 24 heures après, ont dégagé cette même odeur de conine, en présence de la potasse.

Dans l'expérience XXI, la même dose de 50 centigrammes a foudroyé un chat en cinq minutes.

Exp. XXI. (Du 7 décembre 1788; chat de moyenne taille).

2 h. 55 m. On injecte, en deux fois, 50 centigrammes de bromhydrate de conine.

2 h. 57 m. Secousses générales convulsives, épileptiformes.

2 h. 58 m. Extension des membres avec raideur Mort apparente mais le cœur bat encore.

Dans une forte crise avec agitations, l'animal s'est arraché une griffe. Langue, noire, hors de la bouche.

3 h. Le cœur a cessé de battre.

Nécropsie.

Poumons. Toute la surface pulmonaire est parsemée de taches ecchymotiques larges comme une lentille ou ponctuées.

Cœur. Rien.

Estomac. Rien.

Foie. Gorgé de sang noir.

Méninges. Fortement congestionnées.

Les lapins sont plus sensibles encore à l'action du bromhydrate de conine, car une dose de 10 centigrammes a suffi pour tuer un animal de cette espèce en 20 minutes à peu près après l'administration du poison.

Exp XXII. (25 décembre 1877 ; lapin du poids de 1 k. 835 gram.).

3 h. 11 m. On injecte, à la patte postérieure gauche, 10 centigrammes de bromhydrate de conine, en solution aqueuse, et représentant 6 centigrammes d'alcaloïde.

3 h. 20 m. L'animal tombe sur le côté et s'agite. Cette agitation n'est pas convulsive, c'est un tremblement général coïncidant avec le mouvement inspiratoire. Les membres sont étendus sans raideur.

Défécation.

3 h. 22 m. Quelques mouvements convulsifs dans les membres postérieurs.

Pouls 200 par minute.

La respiration semble s'arrêter par moments.

3 h. 25 m. Tremblement dans les lèvres.

3 h. 27. m. Le cœur s'est ralenti ; à peine si on en perçoit le choc sur le thorax.

3 h. 30 m. Résolution complète, on soulève la tête, les membres, qui tombent comme une masse inerte. L'animal ne sent rien, les excitations de la cornée et des paupières ne suscitent plus de clignement. Le cœur continue cependant à battre mais avec une lenteur excessive.

3 h. 32 m. Plus de battement, l'animal a cessé de vivre.

3 h. 35 m. *Nécropsie.*

A l'ouverture du thorax, on constate que l'oreillette gauche se contracte encore rhythmiquement, mais les ventricules ainsi que l'oreillette droite ont cessé de se contracter.

Poumons. Rien à gauche, le poumon droit présente quelques ecchymoses.

Cœur. Ventricule droit plein d'un sang noir dans lequel on rencontre quelques rares caillots de formation récente. Ventricule gauche vide.

Vessie. Pleine d'urine.

Reins. Congestionnés, le rein droit plus que le gauche.

Dans une autre expérience (28 décembre 1877), on a injecté sous la peau d'un lapin, du poids de 1 kilog. 865 gr., une dose moitié moindre que la précédente, c'est-à-dire 5 centigrammes de bromydhrate de conine. L'animal n'en a pas été sensiblement influencé.

Le lendemain, 29 décembre, on soumet le même animal à une nouvelle expérience; mais, cette fois-ci, on triple la dose, soit 15 centigrammes de bromhydrate de conine, que nous injectons en deux fois, à une demi-heure d'intervalle. L'animal a pu supporter cette dose sans en être sensiblement incommodé. Un tel fait montre la rapidité d'élimination du bromhydrate de conine, car on a vu (page 76) que 10 centigrammes suffisent pour tuer un autre lapin à peu près de même poids.

L'expérience suivante démontre également que l'élimination du bromhydrate de conine est très-rapide.

La région de la peau sous laquelle on a injecté le Bromhydrate de conine ne présente rien de particulier.

Exp. XXIII. (20 janvier 1878; chien du poids de 10 k. 200 grammes).

3 h. 40 m. On injecte, en deux fois, coup sur coup, sous la peau des deux jambes, 50 centigrammes de bromhydrate de conine, en solution dans s. q. d'eau distillée.

3 h. 46 m. Parésie du train postérieur, bâillements fréquents, air d'inquiétude, frémissement général.

3 h, 49 m. L'animal se couche et se relève, mais aussitôt debout il chancelle.

3 h. 54 m. Gêne extrême de la locomotion dans le train postérieur. L'animal reste debout, inquiet et tremblant.

3 h. 55 m. Il s'assied péniblement, plie ses pattes de derrière sous lui et étend les pattes antérieures. Il ne peut ouvrir les paupières.

3 h. 56 m. Il essaie de se lever, ses pattes tremblent, ne peuvent supporter le poids du corps et l'animal tombe sur le côté.

3 h. 57 m. Il parvient à se lever, essaie de marcher et tombe encore; la tête allongée touche le sol. L'animal vomit.

3 h. 58 m. Il parvient encore à se lever.

3 h. 59 m. Il est pris tout à coup de mouvements désordonnés, il s'agite et recule, soulève fréquemment la lèvre supérieure, tombe sur le ventre.

4 h. 2 m. Soulevé, il retombe encore après quelques essais pour se tenir debout. Il reste étendu, les quatre pattes écartées du plan médian.

4 h. 3 m. En se traînant et par de petits sauts, il va se réfugier sous la table. Agitation.

4 h. 6 m. Il s'étend sur le côté et se débat. Le moindre contact provoque des soubresauts par tout le corps. Cou en extension sans raideur.

4 h. 15 m. Inutiles efforts pour se relever.

4 h. 20 m. La tête tremble continuellement Impossibilité de compter le pouls, à cause de ces tremblements. Respiration à peu près 24 par minute. L'animal cherche à mordre, quand on l'excite en lui pinçant la queue.

4 h. 24 m. En tenant l'animal par ses quatre pattes, la tête tombe et pend comme un corps inanimé.

Pupilles un peu dilatées. Vue conservée car l'animal cligne et détourne la tête quand on lui présente un doigt ou un objet quelconque devant l'œil. Il détourne encore la tête quand on approche de son nez une allumette dégageant des gaz suffocants. L'animal ouvre et ferme bruyamment la bouche, à cause de la gêne de la respiration qui est très-grande

4 h. 30 m. La moindre excitation d'un point quelconque du corps, détermine des soubresauts, des frémissements.

Défécation. Langue hors de la bouche. Salivation. Toujours tremblement général. La respiration semble s'arrêter.

4 h. 40 m. On pratique immédiatement la trachéotomie et on établit la respiration artificielle.

4 h. 47 m. On remarque encore quelque agitation générale par intervalles. Cœur 88 pulsations par minute.

4 h. 55 m. L'animal ne réagit point quand on l'excite en lui pinçant la peau. L'attouchement de la cornée provoque des clignements.

5 h. 20 m. Les mouvements du cœur, 140 par minute. Le fond de l'œil, examiné à l'ophthalmoscope, nous paraît congestionné.

3 h. 25 m. Le pincement des pattes, de la queue, provoque un

léger frissonnement. Ce frissonnement existe d'ailleurs en dehors de toute excitation, mais il est faible et rare. La pupille se resserre bien à l'approche d'une bougie allumée.

Les paupières clignent quand on passe rapidement la main devant les yeux de l'animal.

6 h. Mêmes secousses générales un peu plus fréquentes et plus marquées que tout à l'heure. L'animal flatte de la queue quand on le caresse.

6 h. 10 m. Mouvements spontanés de la queue. Cœur 120 pulsations par minute. Le fond de l'œil paraît plus clair.

6 h. 20 m. On arrête la respiration artificielle.

6 h. 28 m. Cœur 140 par minute. Tremblement général, plus accentué.

6 h. 30 m. L'animal suit des yeux tout ce qui se passe autour de lui; il baisse parfois la tête, mais il ne peut la soutenir et elle tombe aussitôt.

On le quitte dans cet état. Le lendemain, 21 janvier, on le trouve rétabli, mangeant et marchant très-bien.

Comme on le voit, grâce à la respiration artificielle, l'animal a pu éliminer le poison en moins de trois heures. Au bout de deux heures et quarante minutes, on a supprimé la respiration artificielle; mais la période de retour s'annonçait bien auparavant, par suite sans doute de l'élimination de la plus grande partie du poison. Vers 6 heures et demie, c'est-à-dire trois heures après le début de l'empoisonnement, l'animal a pu lever la tête et faire quelques efforts pour se relever. Donc, au bout de trois heures, le bromhydrate de conine était, sinon en entier, du moins en grande partie éliminé. L'élimination n'a été complète qu'au bout de cinq ou six heures très-probablement. C'est, du reste, ce que nous avons observé chez l'homme.

Voyons maintenant ce que donne le bromhydrate de conine administré par la voie stomacale.

Exp. XXIV. (30 décembre 1877; chien du poids de 7 kilos 700 grammes).

On lui avait fait la veille une injection de 25 centigrammes de conine qu'il avait parfaitement supportée sans rien présenter qu'un peu de stupeur.

3 h. 30 m. On lui fait avaler, dans un cachet limousin, 50 centigrammes de bromhydrate de conine.

3 h. 45 m, L'animal est alourdi. Marche incertaine, chancelante, comme celle d'un homme ivre.

3 h. 50 m. L'animal tombe et essaie de se relever; il se dresse sur ses pattes de devant, mais tout le train postérieur semble cloué au sol ; tous ses efforts pour s'en détacher restent inutiles.

3 h. 55 m. Il reste étendu par terre, le ventre contre le sol, et les pattes écartées.

Il fait de temps en temps des efforts désespérés mais inutiles pour se relever.

3 h. 57 m. Respiration difficile et anxieuse, accompagnée à chaque mouvement inspiratoire, d'un frémissement général qui retentit dans tout le corps.

4 h. Même état. Cœur 124 battements par minute. L'animal reste inerte quand on le soulève par la peau du dos.

4 h. 5 m. Etendu sur le côté, il agite ses membres, ouvre et ferme fréquemment et bruyamment la bouche, pour essayer de respirer tant la respiration thoracique est gênée.

Les excitations mécaniques sont suivies de mouvements généraux.

4 h. 10 m. Même agitation tantôt faible, tantôt violente et générale. Impossibilité de compter les mouvements respiratoires à cause de ce tremblement général qui les marque, ces mouvements sont en tous cas très-faibles.

4 h. 15 m. Dépression profonde. L'animal semble étranger à ce qui l'entoure. L'agitation devient rare et faible.

Respiration 20.

Pouls 64.

4 h. 18 m. Défécation.

Respiration imperceptible.

4 h. 20 m. Le cœur bat encore, mais on a de la peine à en percevoir les mouvements à travers le thorax.

4 h. 25 m. Mort.

Nécropsie.

La cessation des contractions cardiaques est complète.

Poumons. Emphysémateux et présentant quelques points ecchymotiques.

Cœur. Ventricule droit plein de sang noir, fluide et de quelques rares caillots mous, de nouvelle formation Ventricule gauche complètement vide.

Foie. Congestionné et présentant de nombreuses taches ecchymotiques superficielles.

Estomac. Enormément distendu par des matières non encore digérées (l'animal venait de manger au moment où on l'a intoxiqué).

La muqueuse stomacale ne présente aucune trace de lésion locale.

Reins, rate. N'offrant rien de particulier.

Il en est de même des *intestins.*

Cette expérience, qui prouve l'énergie du bromhydrate de conine, a été répétée sur un autre chien qui, mis déjà en expérience les jours précédents, a présenté des symptômes graves. Mais la mort n'est pas survenue. Voici cette expérience.

Exp. XXV, (9 janvier 1878 ; chien du poids de 7 k. 500 grammes).

2 h. 9 m. On introduit dans l'estomac du chien, au moyen d'une sonde œsophagienne, 50 centigrammes de bromhydrate de conine.

2 h. 32 m. L'animal est devenu triste, maussade, il ne présente encore rien dans la marche.

2 h. 40 m. Beaucoup d'inquiétude. Marche difficile.

2 h. 55 m. Même état.

2 h. 57 m. L'animal tombe, s'agite pendant quelques secondes et se relève. Air hébété. Tremblement général.

3 h. 6 m. Il tombe et se relève plusieurs fois ; il finit enfin par ne plus pouvoir se relever, malgré des efforts considérables.

Respiration difficile, bruyante.

3 h. 15 m. Même état, il s'agite beaucoup et gémit.

3 h. 25 m. Mouvements respiratoires 20 par minute.

Cœur, 92 mouvement par minute.

3 h. 32 m. Quand on met l'animal sur ses pattes, il reste quelques secondes dans cette position, puis il tombe sur ses genoux, mêmes tremblements convulsifs.

3 h. 42 m. L'animal se traîne avec peine et va se réfugier dans un coin obscur. Là, il s'agite et s'épuise en vains efforts pour se relever.

3 h. 46 m. L'animal dresse la tête de temps en temps.

3 h. 54 m. Quand on le met sur ses pattes, il s'y maintient un peu, fait même quelques pas en flairant et va se blottir encore dans un coin obscur.

4 h. Il reste dans son coin sans bouger.

5 h. Il se lève et cherche à manger.

6 h. Il marche bien, mais il a l'air triste et abattu.

Le poids de cet animal est, à peu de chose près, le même que celui de l'exp. XXIV. Il n'est donc pas possible d'expliquer la survie du chien de l'exp. XXV autrement que par l'accoutumance de ce dernier au bromhydrate de conine.

On a laissé, du reste, un jour de repos à ce chien, et on l'a soumis de nouveau à une expérience dans laquelle on a donné 50 centigrammes de bromhydrate de conine.

Exp. XXVI. (11 janvier 1878).

4 h. 40 m. On introduit dans l'estomac de l'animal, toujours au moyen d'une sonde œsophagienne, 50 centigrammes de bromhydrate de conine, dissous dans q. s. d'eau distillée.

5. h. L'animal devient inquiet.

5 h. 1 m. L'inquiétude paraît augmenter. L'animal ne peut rester en place. Marche embarrassée.

6 h. 5 m. Tout à coup il tombe sur le train postérieur et se relève l'instant d'après.

5 h. 10 m. Seconde chute semblable.

5 h. 11 m. Nouvelle chute, mais cette fois l'animal ne peut plus se relever. Tremblement général.

5 h. 21 m. L'animal reste étendu le ventre appliqué contre le sol, les membres écartés du plan médian.

Respiration très-difficile, les mâchoires s'ouvrent et se ferment avec bruit.

5 h. 24 m. Même état.

5 h. 26 m. L'animal cherche à se défendre quand on touche une des nombreuses surfaces ulcérées qu'il présente et qui ont été produites par les injections hypodermiques de conine.

5 h. 25 m. Même agitation.

Cœur, 140 révolutions par minute.

Respiration 20.

Quand on lui pince le bout de la queue, l'animal est pris immédiatement de fortes secousses convulsives.

5 h. 51 m. Quand on lui touche le museau, l'animal ouvre les yeux, écarte ses lèvres et semble menacer de mordre.

Respiration, 16 par minute.

Cœur, par minute 120 mouvements.

6 h. 10 m. Jusqu'à présent l'animal n'a cessé d'agiter la queue.

Respiration rare, anxieuse et incomplète.

Le tremblement diminue d'intensité.

6 h. 30 m. Même état.

6 h. 85 m. Dépression plus marquée encore.

On le quitte dans cet état.

Le lendemain, 12 janvier, vers midi, on le trouve bien portant.

Il résulte de ces expériences que l'organisme s'habitue facilement à l'action du bromhydrate de conine, ainsi que le prouvent d'ailleurs les nombreuses observations que nous avons relevées sur l'homme. Quant à l'énergie toxique du poison, on la voit aussi puissante lorsque ce poison est donné par la voie hypodermique que lorsqu'il est ingéré dans l'estomac. En effet, deux doses égales, — 50 centigrammes de bromhydrate de conine, — données l'une par la première, l'autre par la

dernière de ces deux voies, ont produit la mort (exp. XIX, p. 73, et XXIV, p. 80). On doit remarquer, de plus, que le chien qui avait reçu le poison par l'estomac (XXIV) présentait sur l'autre un excédant de poids de 900 grammes, puisqu'il pesait 7 kil. 700 gr., tandis que le poids du premier ne s'élevait pas à plus de 6 kil. 800 gr.

Les manifestations de l'empoisonnement ont été plus précoces dans le premier cas (injection) que dans le second, puisque dans le premier cas les accidents se sont montrés au bout de cinq minutes, tandis que dans le second le poison a mis environ un quart d'heure pour manifester sa presence dans l'organisme, temps employé sans doute à sa dissolution dans les liquides de l'estomac et à son absorption.

Ainsi donc, quelle que soit sa voie d'introduction, le bromhydrate de conine n'en est pas moins énergique et moins identique dans ses effets. Toutefois, il est moins actif que le chlorhydrate de conine, comme le montre l'expérience suivante.

Exp. XXVII. (9 janv. 1878; chien du poids de 10 k. 500 grammes).

2 h. 8 m. On introduit dans l'estomac, au moyen d'une sonde œsophagienne, 50 centigrammes de chlorhydrate de conine pur, bien cristallisé, en solution aqueuse.

2 h. 19 m. Miction et défécation.

2 h. 23 m. Parésie dans les membres postérieurs et tremblement général.

L'animal se tient debout mais chancelle, il s'agite et cherche en vain à trouver son équilibre.

2 h. 25 m. Vomissement de matières blanches contenant des morceaux d'aliments solides non encore digérés.

2 h. 29 m. Secousses convulsives de plus en plus fortes.

L'animal tombe et ne peut se relever.

2 h. 35 m. Il reste couché et s'agite par intervalles.

Respiration difficile, bruyante, saccadée, ne paraissant qu'à de rares intervalles.

Les plus fortes excitations mécaniques ne produisent plus aucun mouvement.

On touche la cornée et les paupières sans provoquer de clignement.

Collapsus profond.

2 h. 40 m. Même état. Les secousses spasmodiques sont de plus en plus rares et faibles.

2 h. 45 m. Mort. Langue sortie de la bouche et serrée entre les dents.

Nécropsie à 3 h. 30 m.

Poumons. Point de congestion, ni d'emphysème. On voit seulement à la surface, de petites vésicules miliaires grisâtres (?)

Cœur. Ventricules pleins de caillots noirs et mous.

OEsophage, estomac. Fortement distendus par des gaz.

Rien ailleurs.

Si l'on compare cette expérience avec l'exp. XXIV, p. 80, on voit : 1° que les accidents se sont montres plus tôt avec le chlorhydrate qu'avec le bromhydrate (11 minutes après l'introduction du poison dans le premier cas, et 15 minutes dans le second) ; 2° que la mort a été plus rapide avec le chlorhydrate (37 minutes), qu'avec le bromhydrate (1 heure environ) ; 3° enfin, que le poids de l'animal tué par le chlorhydrate était de 10 kil. 500 gr., tandis que celui qui a été tué par le bromhydrate n'était que de 7 kil. 700 gr., différence de 2 kil. 800 grammes pour le premier.

On doit remarquer, de plus, que les effets auxquels donne lieu le chlorhydrate sont identiquement les mêmes que ceux que nous avons observés avec le bromhydrate de conine, de sorte que ces deux sels pourraient être employés indifféremment l'un pour l'autre.

Cette similitude d'action nous autorise à penser que les raisonnements que nous ferons sur le bromhydrate peu-

vent s'appliquer aussi bien au chlorhydrate de conine. Aussi ne parlerons-nous que du premier de ces sels.

§ 3. — Parallèle entre la conine et le bromhydrate de conine.

a. — *Action locale et effets toxiques.*

On voit, par ce qui précède, combien est parfaite l'analogie qui existe entre la conine et le bromhydrate de conine, au point de vue des effets auxquels donnent lieu ces deux substances.

Nous nous sommes suffisamment expliqué sur les différences qu'elles présentent au point de vue de leur action locale; nous n'y reviendrons pas.

Les effets toxiques sont les mêmes de part et d'autre. C'est toujours la difficulté des mouvements qui ouvre la scène; bientôt paraît l'agitation convulsive; la difficulté va ensuite en augmentant, pour se changer enfin en une paralysie complète.

Une légère surexcitation des fonctions respiratoires et circulatoires au début, puis la dépression et le collapsus profond.

La tolérance est aussi grande pour la conine que pour le bromhydrate de conine; l'élimination est également rapide dans les deux cas (voyez entre autres les expériences X, p. 35, et XXV, p. 81); la durée de l'empoisonnement est à peu près la même, et les lésions cadavériques sont presque identiques.

Seule, la puissance d'action paraît différente. En effet, 50 centigrammes de conine injectés sous la peau n'ont dé-

terminé que des effets peu graves sur un chien pesant 6 kil. 500 gr. (v. p. 29 et 30); la même dose de bromhydrate, au contraire, a déterminé la mort chez un chien de 6 kil. 800 gr. (XIX, p. 73), et foudroyé un chat en cinq minutes (XX, p. 75). Chez un lapin de 1 kil. 865 gr., 2 gouttes de conine pure, représentant 10 centigrammes de substance, sont restés sans effet (XIII, p. 42), tandis que 10 centigrammes de bromhydrate de conine ont tué un autre lapin de 1 kil. 835 gr. (XXII, p. 76).

Nous avons noté la même différence d'action entre la conine et ses sels, quand ces substances sont introduites par la voie stomacale. En effet, 50 centigrammes de bromhydrate de conine ont tué un chien de 7 kil. 700 gr. (XXIV, p. 80) en une heure de temps, et la même dose de chlorhydrate de conine a tué aussi un chien de 10 kil. 500 gr. en 37 minutes (Exp. XXVII. p. 84). Une dose égale de conine (XI, p. 39) a déterminé, il est vrai, des symptômes très-graves chez un chien de 7 kil. 500 gr., mais elle ne l'a pas tué.

Toutefois, cette dernière expérience soulève une objection, c'est que l'animal était depuis longtemps accoutumé à l'action de la conine; car il servait depuis longtemps à nos expériences, et son accoutumance est devenue telle que, plus tard, les plus hautes doses restaient chez lui sans effet.

L'accoutumance de l'animal à la conine le rend réfractaire à l'action du bromydhrate de conine. En effet, le même chien qui a résisté à 50 centigrammes de conine, a pu également résister à 50 centigrammes de bromhydrate de conine (exp. XXV, p. 81).

D'après ces faits et avec les réserves que nous avons faites pour l'accoutumance, les sels de conine sont plus actifs que la conine elle-même, ainsi que l'avait du reste avancé M. le professeur Bouchardat (*Manuel de matière*

médicale, de thérapeutique et de pharmacie, 5e édit. 1873, p. 132).

b. — *Mode d'action du bromhydrate de conine.*

Les détails dans lesquels nous sommes entré au sujet du mode d'action de la conine, d'une part, et de l'huile essentielle extraite de cette substance par M. Mourrut, d'autre part, nous permettent d'être bref sur cette question. Aussi nous contenterons-nous de montrer l'identité du mode d'action de la conine et de son bromhydrate.

I. Les expériences XX, p. 74; XXI, p. 75; XXII, p. 76, etc., dans lesquelles la nécropsie a été faite immédiatement après la mort, nous montrent que le sang des animaux intoxiqués par le bromhydrate de conine est noir et fluide, et qu'il a par conséquent les mêmes caractères que ceux que nous avons souvent constatés chez les animaux empoisonnés avec la conine.

II. Son action sur les muscles est négative comme celle de la conine, c'est-à-dire que les muscles ne sont point influencés par le bromhydrate de conine, la fibre musculaire conservants sa contractilité, même après la mort de l'animal (voyez Exp. XXVIII, p. 80), produite par le bromhydrate de conine.

III. L'action de ce sel sur le système nerveux est la même que celle de la conine. Il n'agit, comme la conine, ni sur les nerfs moteurs, ni sur les nerfs sensitifs, mais trouble les fonctions dévolues à ces organes en agissant sur les centres nerveux bulbo-médullaires.

Établissons ces faits par quelques expériences.

Exp. XXVIII (23 janvier 1878 ; grenouille de moyenne taille, verte, vigoureuse).

2 h. On met une ligature sur l'artère iliaque droite, sans aucune perte de sang.

2 h. 3 m. On injecte, sous la peau de l'avant-bras droit, 1 centigramme de bromhydrate de conine en solution aqueuse, représentant seulement 3 divisions d'une petite seringue de Pravaz.

2 h. 8 m. Respiration rare et peu énergique, l'appareil hyoïdien ne se gonfle plus comme avant l'injection. Cœur : 36 révolutions par minute. Les membres inférieurs touchés, même très-légèrement, se raidissent aussitôt et deviennent comme une barre rigide, si bien qu'on peut pousser tout le corps, en poussant avec le doigt un des membres inférieurs de l'animal.

Mais, peu d'instants après, le membre se relâche, ses différents segments se fléchissent. A l'état de repos, c'est-à-dire quand on ne touche pas l'animal, on ne voit pas cette raideur tétanique, mais aussitôt qu'on effleure la peau des membres ou du tronc, toutes les parties se raidissent d'un coup, mais cette raideur est toujours plus marquée dans les membres inférieurs. De plus, la moindre excitation du corps fait tressaillir l'animal. Ce même phénomène se produit encore quand on donne un petit coup à la table sur laquelle repose la grenouille.

2 h. 16 m. L'animal n'exécute aucun mouvement spontané volontaire. La respiration s'arrête pendant quelque temps, puis arrive une série de mouvements respiratoires, petits et faibles, lesquels cessent encore quelque temps pour réapparaître avec les mêmes caractères. A chaque mouvement inspiratoire répond aussi une série de secousses générales ou tressaillements, comme nous en avons remarqué chez les animaux supérieurs.

2 h. 32 m. Même état. On peut tourner et retourner l'animal en tous sens, sans qu'il cherche à s'y opposer. Toutefois, les excitations mécaniques provoquent encore quelques mouvements dans les membres et dans le corps; ces mouvements sont d'autant plus

énergiques, que les excitations elles-mêmes sont plus fortes. Ils n'ont pas le caractère tétanique.

2 h. 45 m. Mouvements du cœur : 28 par minute, comptés par le soulèvement de la paroi pectorale.

L'animal tressaille toujours quand on frappe sur la table.

Respiration toujours rare, petite, par série de petits mouvements, à des intervalles éloignés. On ne remarque aucune différence dans les deux membres inférieurs. Seul, le membre supérieur droit est insensible dans une assez grande étendue à partir du point injecté.

3 h. Les excitations mécaniques ne provoquent de tressaillement que quand elles sont énergiques.

3 h. 5 m. Mouvements du cœur, toujours 28 par minutes.

Respiration de plus en plus rare.

Les membres sont dans une flaccidité complète.

3 h. 8 m. Même état.

3 h. 12 m. Même état. Le cœur bat toujours, mais les battements sont faibles. En pinçant les pattes de derrière, on provoque de légers tressaillements dans tout le corps.

3 h. 16 m. On plante une aiguille dans la paroi thoracique et l'on s'assure que les contractions du cœur sont assez énergiques et régulières.

3 h. 20 m. On met à nu le nerf sciatique gauche (membre non préservé), on en électrise le bout périphérique au moyen de la pince de Pulvermacher, et l'on obtient d'assez énergiques contractions dans le membre correspondant (gauche).

Pendant cette opération, les excitations mécaniques n'ont cessé de provoquer des tressaillements dans tout le corps de l'animal.

3 h. 25 m. Petits mouvements dans l'appareil hyoïdien.

On met également à nu le nerf sciatique droit (membre préservé), on le sectionne et on en électrise le bout périphérique. On remarque également d'assez fortes contractions dans ce membre droit.

On répète l'expérience sur les deux côtés avec l'appareil de Du-Bois-Reymond (courants faradiques interrompus) et l'on constate des contractions plus fortes encore dans les deux membres.

3 h. 35 m. Mouvements du cœur, 16 par minute.

3 h. 40 m. L'animal est de plus en plus affaissé. On ne remarque aucun mouvement respiratoire. Les excitations mécaniques ne suscitent plus aucune réaction.

3 h. 50 m. On met le cœur à nu et l'on constate qu'il bat encore rhythmiquement 16 fois par minute.

4 h. Même état.

4 h. 10 m. On électrise de nouveau le bout périphérique des deux nerfs sciatiques, au moyen de la pince de Pulvermacher, mais on remarque à peine quelques mouvements fibrillaires dans les membres correspondants. Le courant du grand appareil donne au contraire des contractions franches des deux côtés, mais ces contractions ne sont plus aussi fortes que la précédente fois, à cause sans doute de l'état avancé de l'intoxication, car l'animal est presque dans un état cadavérique. Le cœur seul bat encore.

Le 24 janvier, à midi, on trouve la grenouille morte. On fait encore contracter les muscles au moyen de l'électricité.

Voici une autre expérience qui n'est pas moins démonstrative que la précédente.

Exp. XXIX (25 janvier 1878 ; grenouille verte, de moyenne taille)

2 h. 10 m. On lie l'artère iliaque gauche, on découvre et sectionne les nerfs sciatiques des deux côtés ;

2 h. 15 m. On injecte, sous la peau de l'avant-bras droit, 1 centigramme de bromhydrate de conine.

2 h. 20 m. L'animal s'agite, fait de petits bonds.

2 h. 22 m. Il sautille, s'agite, se tourne et se retourne, tantôt sur le dos, tantôt sur le ventre.

2 h. 27 m. Il respire anxieusement, rapidement, l'appareil hyoïdien ne se gonfle plus aussi bien qu'auparavant.

2 h. 30 m. L'animal s'arrête, les membres postérieurs sont fléchis, la tête levée, les yeux bien ouverts. Fréquents mouvements de respiration.

2 h. 35 m. Quand on le déplace, il fait encore quelques petits mouvements de locomotion.

2 h. 38 m. L'animal fait même quelques mouvements spontanés de locomotion.

Quand on lui étend les pattes postérieures, il ne les retire pas à lui. Le pincement des orteils, des deux côtés, provoque des mouvements dans les pattes correspondantes et dans tout le corps. Ces

mêmes mouvements se produisent encore quand on passe légèrement sur l'animal un pinceau trempé dans l'eau, pour l'humecter, ou quand on frappe sur la table.

2 h. 42 m. Même état.

2 h. 45 m. L'animal est engourdi. L'attouchement de la cornée ne provoque pas de clignement des paupières.

2 h. 50 m. Même état. On a beau piquer, pincer la peau du dos ou des membres, on ne détermine plus de mouvement. Le cœur bat 20 fois par minute.

2 h. 52 m. On électrise, au moyen de l'appareil de Du Bois-Reymond (faible courant, 10 c.), les bouts périphériques des deux nerfs sciatiques et l'on voit de fortes contractions dans les deux membres également.

2 h. 55 m. L'animal vient de faire un petit mouvement spontané. Le cœur bat rhythmiquement, 20 fois par minute (battements comptés sur l'aiguille-index plantée dans la paroi précordiale).

2 h. 58 m. Quelques faibles mouvements dans l'appareil hyoïdien.

3 h. Mouvements du cœur, 16 par minute. L'animal reste inerte, étendu sur le dos, sans aucun mouvement spontané. Quand on le touche, on détermine encore quelques contractions fibrillaires des muscles. La peau est décolorée.

3 h. 5 m. On électrise les bouts périphériques des nerfs sciatiques, et l'on observe des contractions dans les deux membres. Ayant appris ce résultat, M. Vulpian vient lui-même s'assurer du fait et constate, en se servant de la pince de Pulvermacher, des contractions dans les deux membres également.

3 h. 10 m. Toujours même état de résolution. Mouvements du cœur, 16 par minute.

3 h. 20 m. Même état.

Ces expériences montrent clairement que le bromhydrate de conine n'agit pas sur les nerfs moteurs, et qu'il y a identité d'action entre la conine et le bromhydrate de conine.

2° *Nerfs sensitifs.* — Le bromhydrate de conine agit-il sur les nerfs sensitifs ?

L'expérience directe nous fait défaut, pour répondre à cette question. Cependant, en nous appuyant, d'une part, sur l'identité des fibres motrices et sensitives, d'autre part, sur l'identité d'action de la conine et du bromhydrate de conine, comme cela ressort de nos expériences, nous dirons que le bromhydrate de conine agit de la même façon que la conine vis-à-vis des nerfs sensitifs ; c'est-à-dire qu'il n'a aucune action propre sur ces éléments nerveux. A un moment de l'intoxication, la sensibilité est atteinte, comme la motilité, par suite de l'altération fonctionnelle de la substance nerveuse grise centrale.

3° *Encéphale.* — Quant à l'action du bromhydrate de conine sur l'encéphale, elle ne diffère en rien de celle de l'alcaloïde sur le même organe. En effet, nous voyons que le bromhydrate de conine donne lieu aux mêmes phénomènes que la conine : stupeur, hébétude, inquiétude (exp. XIX, p. 73 ; XX, p. 74 ; XXIII, p. 77 ; XXV, p. 81 ; XXVI, p. 82), diminution et disparition de la sensibilité, dans une certaine période de l'empoisonnement (exp XX, p. 74 ; XXII, p. 76 ; XXVII, p. 84), troubles de la vue, etc. Mais ces phénomènes sont très-tardifs, et l'on peut dire que l'encéphale n'est atteint que vers la fin de l'empoisonnement.

Voici une expérience qui prouve que l'absence des lobes cérébraux ne modifie presque en rien le caractère habituel de l'intoxication cicutique.

Exp. XXX (21 janvier 1878). — Grenouille de moyenne taille, à laquelle on a enlevé les deux lobes cérébraux.

4 h. 5 m. On injecte dans la peau de la cuisse droite 2 centigrammes de bromhydrate de conine.

4 h. 10 m. Difficulté de mouvements provoqués. La patte injectée est flasque, pendante, sans mouvement aucun

4 h. 25 m. Quand on lui pince la patte saine, l'animal la retire,

lui, tandis que si l'on pince la patte injectée, l'animal la remue aussi, mais ne peut la fléchir.

4 h. 27 m. Tressaillement général. Point de mouvements spontanés.

4 h. 35 m. On brûle légèrement les extrémités des orteils sans provoquer aucun mouvement, mais les pincements de ces mêmes parties en déterminent le mouvement. Les muscles de la patte injectée ont en grande partie perdu leur contractilité.

4 h. 40 m. La respiration semble tout à fait arrêtée.

4 h. 45 m. Les excitations mécaniques sont suivies de réaction. Les paupières se ferment assez bien quand on touche la cornée.

5 h. 2 m. Les excitations les plus fortes ne provoquent aucun mouvement réactionnel. Cœur, 16 battements par minute. On quitte alors l'animal

Le lendemain, 22 janvier, on le trouve mort.

4° *Moelle épinière et moelle allongée.* — Il est donc évident que le bromhydrate, comme la conine, porte principalement son action sur la moelle épinière et la moelle allongée. Comme elle, il déprime et détruit l'excito-motricité de ce centre, après l'avoir momentanément exaltée au début.

C'est par l'intermédiaire de la moelle que le bromhydrate de conine étend son action sur les organes et appareils innervés par les nerfs de la vie végétative aussi bien que par ceux de la vie animale. Ainsi s'explique la suractivité, au début, des mouvements cardiaques, respiratoires, etc.. suivie bientôt d'une dépression (voyez les exp. XIX, XX, XXV, XXVII, XXVIII, XXX, etc.).

La dilatation des pupilles, que nous avons vue se produire d'une façon incontestable par l'action de la conine, indiquerait qu'il en est de même probablement pour le bromhydrate. Nous n'avons recueilli aucun fait qui vienne justifier

cette présomption, et nos observations sur l'homme ne nous ont pas éclairé sur ce point. Quoi qu'il en soit, cette action est manifeste pour la conine, et signalée aussi par les auteurs pour le bromhydrate de conine.

L'expérience XXIX, p. 91, met en évidence l'influence du bromhydrate de conine sur les cellules pigmentaires de la peau des grenouilles. Ce qui prouve, évidemment, que le poison agit sur les nerfs sympathiques qui tiennent sous leur influence les cellules pigmentaires contractiles de ces animaux.

L'action du bromhydrate de conine sur le bulbe rachidien explique le vomissement que nous avons observé dans l'expérience XXIII, p. 77. La surexcitation de la moelle épinière au début de l'empoisonnement donne également la raison du frissonnement que nous ont constamment présenté les animaux soumis à l'expérience (voyez surtout les exp. XXIII, XXV, XXVIII). La raideur qui a quelquefois été notée (XIX, XX, XXI, XXVIII) doit reconnaître aussi la même cause.

La calorification n'a pas paru sensiblement influencée par le bromhydrate de conine. En effet, on voit dans les expériences XIX et XX que la température a oscillé dans le premier cas, entre 39°2 et 39°, et dans le second, entre 38°7 et 38°6. Ce résultat diffère de celui que nous avons déjà observé avec la conine, qui a donné, comme on s'en souvient, un abaissement de 3 degrés (exp. IX). Nous devons ajouter que, ainsi qu'on le verra dans la partie clinique de ce travail, beaucoup des troubles fonctionnels que nous venons de passer en revue ont été, sur l'homme, ou tout à fait insignifiants ou nuls. La raison en est probablement que les doses données chez l'homme n'ont pas été poussées aussi loin que dans nos expériences, sur

les animaux, par suite d'une réserve que l'on comprend facilement.

De l'ensemble de ces faits nous concluons donc que le bromhydrate de conine produit les mêmes effets et agit sur l'organisme de la même manière que la conine elle-même.

§ 4. — Antagonisme entre la strychnine et le bromhydrate de conine.

La connaissance du mode d'action de la conine suggère l'idée qu'il pourrait y avoir antagonisme entre ces substances et la strychnine. L'action de la strychnine sur le système nerveux est, en effet, inverse de celle de la conine et de son sel.

Cet antagonisme a d'ailleurs été signalé comme possible par différents auteurs. MM. Martin-Damourette et Pelvet, au contraire, n'hésitent pas à déclarer cet antagonisme *illogique* et *antiphysiologique*.

Ces auteurs rapportent même, à l'appui de leur assertion, une expérience dans laquelle la conine se serait montrée plutôt nuisible qu'utile dans le strychnisme.

Comme ils n'ont vu dans la conine qu'un poison agissant sur le système nerveux moteur périphérique, à la manière du curare, ils sont certainement conséquents avec eux-mêmes en repoussant tout antagonisme physiologique entre deux substances dont l'action porterait sur des organes tout à fait différents.

Mais à présent que nous nous sommes fait une autre idée de l'action physiologique de l'alcaloïde de la ciguë et de son sel, le bromhydrate de conine, nous croyons *a priori* qu'un antagonisme entre ces substances et la strychnine est pos-

sible. En effet, la strychnine, la conine ou le bromhydrate de conine, agissent tous sur les mêmes centres bulbo-spinaux, sur les mêmes éléments anatomiques de ces centres. l'une, la première, en exaltant le pouvoir réflexe de la substance grise nerveuse centrale, les autres en déprimant le pouvoir excito-moteur de cette même substance après l'avoir momentanément excité.

En résumé, la strychnine et la conine donnent lieu à des résultats opposés, et en envisageant la question de l'antagonisme dans cette limite, on peut, jusqu'à un certain point, considérer ces deux substances comme antagonistes.

L'expérience unique rapportée par les auteurs que nous venons de nommer ne suffirait pas, du reste, pour trancher la question, ainsi qu'ils l'ont pensé.

Les expérimentateurs qui se sont occupés de ces sortes de recherches savent combien il est difficile de trouver les doses strictement nécessaires des deux substances pour neutraliser les effets de l'une par ceux de l'autre.

Afin de ne parler que des substances qui nous occupent, la dose strictement mortelle de strychnine, par exemple, est-elle dépassée faiblement, la conine n'empêche pas l'animal de succomber au strychnisme.

Pour mieux nous faire comprendre, prenons comme exemples les substances qui sont le mieux étudiées. On sait que le chloral hydraté, le curare et l'éther sulfurique, le chloroforme, administrés à temps et à des doses suffisantes, ont le pouvoir d'empêcher les accès tétaniques du strychnisme, par suite, de conjurer l'épuisement et l'accroissement énorme de la température qui en résultent.

Mais pour que ces substances produisent un effet utile, il faut que le terrain sur lequel elles vont agir ne soit pas déjà trop profondément modifié, en d'autres termes, que la dose de strychnine, par exemple, préalablement absorbée, ne soit pas

trop considérable, auquel cas tous les antagonistes resteront sans action. M. le professeur Vulpian rapporte dans ses leçons (1), que les chiens chloralisés, strychnisés, puis n'offrent, pendant tout le temps que dure l'expérience, aucun accès tétanique; aussitôt qu'un accès s'annonce il suffit de faire une nouvelle injection intra-veineuse de chloral pour le juguler.

Eh bien! et c'est là l'intérêt du fait, ces animaux qui avaient ainsi traversé, grâce au chloral, toutes les périodes orageuses du tétanisme, n'en succombaient pas moins deux jours, trois jours après, alors que tout danger paraissait écarté.

C'est qu'en effet, la strychnine poursuivait et achevait alors pendant cet intervalle de santé apparente, l'action destructive qu'elle avait commencée dans la substance grise bulbo-médullaire, et dont le chloral n'avait fait que masquer les effets.

On voit combien la question est complexe! Mais nous n'avons jusqu'ici envisagé les difficultés que d'un seul côté. Il faut encore prendre en considération celles qui sont attachées à la connaissance de la dose strictement nécessaire de la substance que l'on veut employer pour contre-balancer les effets de la première; afin que, trop faible, elle ne risque d'être inefficace, ou trop forte, elle ne crée par elle-même des dangers graves tout en atténuant ceux qu'elle est appelée à combattre.

En présence d'aussi nombreuses difficultés, il serait, d'après nous, prématuré de conclure, à la hâte, pour ou contre l'antagonisme, d'ailleurs possible, comme nous l'avons dit, entre la strychnine et la conine ou le bromhydrate de conine.

(1) Vulpian. *Étude de pathologie expérimentale sur l'action des substances toniques et médicamenteuses*, 1876, p. 189 *et suiv.*

Nous avons fait quelques recherches dans cette direction, mais les résultats de nos expériences ne nous permettant aucune conclusion, nous nous dispenserons de les citer. Une seule, cependant, nous paraît mériter d'être mentionnée. La voici.

Exp. XXXI (16 janvier 1878).

5 h. 25 m. On injecte sous la peau de la jambe droite d'une grenouille rousse, vigoureuse, 1/4 de milligramme de chlorhydrate de strychnine, en solution aqueuse (2 divisions de notre seringue de Pravaz).

5 h. 30 minutes, c'est-à-dire cinq minutes après l'injection, l'animal est pris brusquement d'un violent accès tétaniforme.

Cette raideur strychnique dure environ 1 minute et demie, puis survient la détente. Inertie profonde.

L'appareil hyoïdien n'exécute que quelques rares mouvements respiratoires. Le cœur bat régulièrement.

5 h. 50 m. Même état.

5 h. 53 m. Second accès convulsif, puis tout rentre dans l'ordre.

5 h. 55 m. On injecte à la jambe gauche 15 milligrammes de bromhydrate de conine.

6 h. Aucun changement, même collapsus. Pas d'accès. Quand on touche l'animal ou qu'on frappe sur la table, on ne provoque point d'accès, comme on parvenait à le faire quelques instants auparavant. Toutefois, on remarque quelques mouvements fibrillaires des muscles par tout le corps.

6 h. 15 m. Même état.

Le lendemain, 17 janvier, on trouve l'animal dans la même attitude et la même résolution que la veille.

Le cœur bat toujours, mais avec une extrême lenteur. On saisit encore quelques mouvements dans l'appareil hyoïdien.

Pendant tout le temps qu'on l'a observé, il n'y a point eu d'attaques. Les excitations directes, les coups sur la table, rien ne provoque d'accès strychniques ou de tressaillement.

Le 18 janvier, c'est-à-dire deux jours après, l'animal a des accès strychniques à des intervalles rapprochés. Le simple effleurement de la peau de la grenouille avec la pointe d'un scalpel, un choc sur

la table, un bruit dans le laboratoire, suffisent pour faire éclater immédiatement des convulsions intenses. Ces convulsions sont plus marquées dans les membres abdominaux que dans les membres thoraciques. L'animal respire assez bien. Le cœur bat régulièrement.

Cet état dura jusqu'au 21 janvier, c'est-à-dire trois jours encore, en tout cinq jours, au bout desquels on trouva l'animal mort.

Ainsi, lorsqu'on a injecté le bromhydrate de conine, deux accès tétaniques avaient déjà éclaté, ils se seraient infailliblement soutenus si rien n'était venu modifier l'état de l'animal. Aussitôt le sel de conine injecté, les accès disparaissent pendant 24 heures environ, temps nécessaire à l'élimination de cette dose de conine chez les grenouilles ainsi que nous l'ont prouvé les expériences antérieures. Au bout de ce laps de temps, les accès réapparaissent et suivent leur cours. Donc leur disparition n'était due qu'au bromhydrate de conine.

Comme on le voit, cette expérience permet de supposer que, dans de meilleures conditions, on arriverait peut-être à des résultats plus satisfaisants.

CHAPITRE IV

Étude clinique sur le bromhydrate de conine.

Quelques remarques préliminaires.

Dans cette partie de notre travail il ne sera question que du bromhydrate de conine, nos expériences ayant porté uniquement sur ce sel.

Ce sujet a été déjà effleuré par certains observateurs, mais nul n'a encore formulé des notions positives propres à guider le praticien dans l'emploi de cet agent. On s'est même trop hâté de porter à l'actif du bromhydrate de conine des merveilles thérapeutiques que les doses infinitésimales employées rendent plus qu'illusoires.

Nous verrons, en effet, que loin d'être un poison aussi redoutable que l'aconitine, la digitaline, voire même l'acide prussique, le bromhydrate de conine est, au contraire, un agent parfaitement maniable, à l'égal du bromure de potassium, bromure de sodium et autres, sans cesser d'être rès-énergique.

Une substance qu'on peut, dès la première fois, prescrire à la dose de 15, 20, 25 centigrammes, en une prise n'est certainement pas un poison bien terrible.

On verra plus loin l'observation d'un malade auquel on a administré plusieurs jours de suite *un gramme* de bromhydrate de conine, en quatre prises, dans les vingt-quatre heures.

La différence de *un gramme* à *un quart de milligramme*, dose employée jusqu'ici, est assez sensible, comme on le voit, pour que nous soyons en droit d'être un peu difficile au sujet des cures attribuées, par les auteurs, au sel de conine administré à des doses si minimes.

C'est M. le Dr V. Audhoui qui, le premier, a bien étudié le bromhydrate de conine et en a déterminé les doses et les effets. Ce sont ses notes encore inédites qui nous ont servi de point de départ. C'est par elles que nous commencerons cet exposé expérimental, viendront ensuite nos propres recherches pour les confirmer et les compléter.

Ces recherches ont été faites dans différents hôpitaux, mais c'est plus particulièrement à l'hôpital Temporaire et dans le service de M. Audhoui que la plupart de nos observations ont été puisées. A ce propos, je remercie vivement M. Haranger, interne distingué des hôpitaux, du bienveillant concours qu'il nous a prêté pour recueillir ces observations.

§ 1. — Résultat des expériences de M. Audhoui : Expériences de 1877.

« Ayant constaté plusieurs fois, dit M. Audhoui, que *un* et *deux* centigrammes du bromhydrate de conine préparé par M. Mourrut ne produisaient aucun effet sensible dans l'organisme de l'homme, j'en administrai des doses progressivement croissantes à un jeune homme, âgé de 22 ans environ ; et voici ce que j'observai :

Le premier jour, je donne deux centigrammes de bromhydrate de conine. — Aucun effet.

J'élève la dose chaque jour, de *deux centigrammes*, jusqu'au sixième jour.

Le sixième jour, je donne *douze centigrammes.*— Aucun effet.

Le septième jour, *quatorze centigrammes.*—Demi-heure après, la vue se trouble et les membres s'alourdissent.

Cependant le désordre n'est pas assez grand pour interrompre les occupations habituelles.

Les effets du poison s'évanouissent environ trois quart-d'heure après leur début.

Dans cette expérience, comme dans la plupart de celles que j'ai instituées pour déterminer l'action toxique du bromhydrate de conine, j'ai administré le poison moi-même, toujours en une seule prise et à jeun, sauf dans quelques cas ; et, lorsque je ne l'ai point administré moi-même, je me suis assuré que la dose prescrite avait bien été prise suivant ce même mode d'administration.

Dans l'homme adulte, il est excessivement rare qu'au-dessous de 14 centigr. le bromhydrate de conine provoque des troubles sensibles.

Au-dessous de 10 centigr. je n'ai jamais rien observé.

Aux doses de 12, de 15, 20 et 25 centigr., données en une prise, le bromhydrate de conine produit les effets suivants :

La vue s'obscurcit ; la tête est pesante, les paupières alourdies. Les bras se soulèvent péniblement ; les membres inférieurs fléchissent : le patient, se trouvant debout, gagne le lit en chancelant et se couche. C'est un état d'engourdissement, d'anéantissement extraordinaires, une sorte d'ivresse, sans vertige, avec tendance au sommeil ; et cependant le sommeil ne vient pas. L'énergie musculaire est brisée comme à la suite d'une marche forcée ou d'un violent exercice.

Les uns ont des éblouissements, les autres l'ouïe troublée par un roulement sourd ou de légers sifflements.

Une femme éprouvait une espèce de fourmillement commençant par la face et envahissant progressivement toutes les parties du corps. Il en est qui n'éprouvent aucune de ces sensations ; mais tous ressentent une extrême lassitude, et plusieurs se plaignent de courbature dans les articulations des coudes et des genoux. Cependant l'intelligence n'est pas troublée. L'homme affecté suit et apprécie très-bien le progrès des phénomènes toxiques.

Le bromhydrate de conine ne paraît pas s'accumuler dans l'organisme, et l'on s'habitue promptement à son action.

J'ai constaté plusieurs fois qu'après quelques jours de son usage, 25 centigr. de bromhydrate de conine, par exemple, produisent moins de troubles que les premiers 14 centigr.; et l'on peut élever les doses sans accroître sensiblement l'intensité des effets.

Une femme, âgée de 30 ans, a consommé 5 grammes de bromhydrate de conine en quarante-cinq jours, d'abord à la dose de 15 centigr. par jour, puis à la dose de 20 et de 25 centigr. Après chaque prise, elle éprouvait bien sensiblement l'action du poison, mais sans constater jamais aucune aggravation. Cette femme prenait le bromhydrate de conine au moment de se coucher. Si elle ne se hâtait pas, les troubles se développant rapidement, elle ne pouvait achever de se déshabiller, et ne se mettait au lit qu'avec une extrême difficulté. Elle s'y laissait choir comme une masse inerte. Le sommeil n était ni plus profond, ni plus prolongé. Au lever, elle se sentait brisée, rompue, courbaturée, impuissante à se mouvoir, comme à la suite d'une longue maladie. Ces troubles cessaient dans la matinée, et, vers l'heure de midi, elle ne ressentait plus rien.

J'ai fait prendre pendant vingt jours consécutifs, à un

homme d'une quarantaine d'années, 20 centigr. de bromhydrate de conine, chaque jour à l'heure du coucher. Bientôt il éprouvait les divers phénomènes de l'empoisonnement, et ne se remuait dans le lit qu'avec beaucoup de difficultés. Le lendemain matin, en se levant, il se sentait encore alourdi. La lassitude disparaissait d'ailleurs progressivement. Or cet homme a été moins affecté par les dernières doses que par les premières.

A un garçon, âgé de 18 ans, je donne d'abord 20 centigr. de bromhydrate de conine; et, augmentant chaque jour la dose de 5 centigr., je la porte à 40 centigr.

Il était neuf heures et demie.

Les effets fnrent médiocrement intenses.

Deux heures après je le trouvai déjeunant de fort bon appétit.

L'action du bromhydrate de conine donné du premier coup à la dose de 20 à 25 centigr. dure environ huit à dix heures. Son début varie suivant la rapidité avec laquelle se désagrége la pilule dans l'estomac.

Ordinairement, je voyais l'action du bromhydrate de conine devenir sensible environ cinquante à soixante minutes après l'ingestion du poison. Les troubles arrivent promptement au maximum en moins d'une demi-heure; puis, après une heure de durée, ils décroissent. Mais sans doute il y a des variations nombreuses dans la durée des temps de cette évolution.

Aux doses auxquelles je l'ai administré, le bromhydrate de conine n'a jamais produit la moindre irritation de l'estomac et de l'intestin ; ni colique, ni diarrhée, ni constipation ; aucun trouble de la digestion.

Ce sel ne m'a pas paru agir sensiblement sur le

pouls ; et s'il modifie la température, cette action est fort obscure. Les individus empoisonnés n'éprouvent d'ailleurs aucun sentiment de chaleur ni de froid.

Jusqu'ici je n'ai pu déterminer exactement l'action du bromhydrate de conine sur les mouvements de l'iris ; cette action, cependant, si elle existe, est bien faible.

La sensibilité de la peau ne paraît pas être diminuée.

Aucun désordre dans les mouvements respiratoires.

Pas de sueur.

La quantité des urines n'est pas accrue.

L'action toxique du bromhydrate de conine, telle que je l'ai observée, représente très-exactement l'action toxique de la grande ciguë, comme le prouve l'histoire suivante, que je donne d'après la narration de H. Bennett, d'Edimbourg (1).

« Duncan Corr, âgé de 43 ans, réduit à la dernière misère, mange, vers 3 heures et demie du soir, des herbages parmi lesquels se trouvaient une grande quantité de feuilles de ciguë officinale.

Le repas fini, il se lève, sans ressentir aucune incommodité, et se rend à pied chez une personne de sa connaissance habitant à 1,600 mètres environ de sa demeure, dans le but de lui vendre quelques objets.

En le voyant entrer, cette personne crut que Duncan Corr était ivre : en effet, il parlait tout seul et chancelait en marchant.

Duncan Corr s'assied brusquement, fait son marché en dix minutes, et ne se plaint ni de douleur ni de malaise. Il n'y avait d'ailleurs aucune exagération dans ses gestes et sa parole, mais la face était pâle et décomposée.

En se levant de sa chaise, il se laisse tomber en arrière sur son séant ; il se relève, marche, et descend l'escalier en vacillant.

Il était alors 4 heures. Arrivé au dehors, Duncan Corr s'appuie

(1) J. Hugues Bennett. Case of poisoning by Hemlock (Conium maculatum). In Edimb. méd. sand urg. Journ. 1845, t. LXIV, p. 169.

le dos contre l'angle de la rue, fait quelques pas en titubant, s'appuie encore, et finalement va s'asseoir sous une porte-cochère.

Toutes les personnes qui le rencontraient le croyaient en état d'ivresse, et deux femmes engagèrent un agent de police à l'emmener.

Duncan Corr prie l'agent de le reconduire chez lui, en disant qu'il n'y voit plus.

Il se lève donc, prend le bras de son conducteur; mais, à peine a-t-il fait quelques pas, ses jambes fléchissent et il tombe sur ses genoux.

Alors on l'installe sur un brancard, et on le transporte les jambes traînantes. Il voulait parler, mais ne le pouvait; sa connaisance était entière.

A son arrivée au poste, on constate que les jambes sont paralysées, mais qu'il a conservé l'intelligence, car il donne son adresse au guichetier.

A 6 h. 15 m., le médecin le trouve dans l'état suivant :

Il est couché sur le dos, la tête élevée; il entend et essaie de se tourner du côté de la personne qui lui adresse la parole; il lève légèrement les paupières, mais il ne peut parler.

La résolution est complète, les mouvements abolis; les bras, soulevés, retombent aussitôt; la sensibilité paraît exister encore.

Quelques mouvements, qui paraissent involontaires, agitent de temps en temps la jambe gauche.

Il fait quelques efforts pour vomir, mais sans résultat.

Le pouls, la respiration et la chaleur de la peau sont dans leur état normal naturel.

A 6 h. 50 m., l'œil est fixe, la face cadavéreuse, le mouvement circulatoire presque insensible.

Il meurt à 7 heures.

J. Hugues, Bennet ayant ouvert le cadavre, trouve dans l'estomac une masse pultacée de matières végétales, vertes crues, pesant 330 gr. environ, dégageant une odeur acide légèrement spiritueuse et composée principalement de débris de feuilles de ciguë officinale.

Cette masse, traitée par la potasse, exhalait l'odeur vireuse de la ciguë.

La muqueuse de l'estomac était très-congestionnée, surtout vers le cardia. Dans cette région, et sur une étendue de la largeur de la main, il existait de nombreuses taches ecchymotiques.

Tous les autres organes étaient gorgés de sang. Le sang contenu dans le cœur et les vaisseaux était noir et liquide, et présentait à peine quelques petits grumeaux, etc., etc. »

Tels sont les résultats que M. Audhoui avait déjà formulés, lorsque nous avons entrepris nos recherches. Ce sont ces dernières que nous allons à présent relater.

§ 2. — Exposé des faits.

A. — *Bromhydrate de conine administré par la voie stomacale.*

I. — Nous savons par les observations précédentes qu'il faut au moins 15 centigr. de bronchydrate de Conine pour produire des effets sensibles dans l'homme adulte.

Voici les effets de cette dose, prise d'un coup, éprouvés par moi-même.

Observation I.

Le 13 janvier 1878, je prends le matin à jeun, à 10 h. 50, pendant la visite de M. Audhoui, à l'hôpital Temporaire, 3 pilules de 5 centigrammes chaque, c'est-à-dire 15 centigrammes de bromhydrate de conine en une seule fois.

La visite achevée, je me dirige vers la Charité. Pendant le premier quart d'heure qui suit l'ingestion du poison, je ne sens absolument rien ; pas d'incommodité dans la région épigastrique, pas de faiblesse ; aucune sensation désagréable, la marche est bonne.

11 h. 8. m. Je sens que ma tête devient lourde ; j'ai de la peine à tenir les yeux ouverts. Cependant, pas d'éblouissement, pas de trouble, aucun nuage. Point de vertiges ni bourdonnements dans les oreilles.

Une lassitude me gagne ; mes yeux se fatiguent à regarder ; je dormirais volontiers.

11 h. 30 m. Je ne puis supporter le poids de ma tête, je la laisse aller d'un côté, tantôt de l'autre.

Un besoin irrésistible au repos se fait sentir.

11 h. 45 m. Arrivé au niveau de l'Académie de médecine et presque subitement, je me sens les jambes tellement affaiblies que je m'arrête quelques instants, puis je reprends la marche à pas très-lents. Je ressemble au convalescent qui, après une longue maladie, essaie de faire son premier exercice. Mes jambles tremblent chaque fois que je détache le pied du sol.

Une extrême lassitude envahit tout mon corps, je fais appel à toute mon énergie pour écrire toutes ces sensations, en route, et tout en marchant. Je parviens enfin à l'hôpital de la Charité où arrivé au pied de l'escalier qui conduit à la salle Saint-Jean de Dieu, je mesure des yeux plusieurs fois les marches, je consulte mes forces, j'hésite, je renonce un instant à les gravir, puis je m'aventure. Je monte avec beaucoup de peine, en faisant une légère halte après chaque marche et en m'appuyant contre le mur, ce qui ne m'a pas empêché de faire une légère chute. Ma jambe gauche me paraît plus affectée que la droite. J'examine rapidement mes malades et je me mets en route à midi. Je descends les escaliers avec beaucoup de difficulté. Une fois dans le jardin, je me sens rassuré, je marche relativement mieux.

Midi et 5 m. Mêmes difficulté dans la marche, même faiblesse. La tête me semble un peu moins lourde.

Je sens parfaitement le sol ; j'ai l'intelligence toujours nette ; j'apprécie parfaitement mon état.

Vue bonne. Aucun fourmillement nulle part. Ni nausée, ni vertige, ni céphalalgie.

Midi et 15 m. Tête un peu plus dégagée encore ; locomotion relativement plus aisée.

Midi et 30 m. Je me mets à table, mais les différents mouvements nécessités pour prendre une chaise, pour m'installer, etc. se font très-difficilement, en titubant et en chancelant.

J'ai envie de dormir. Pourtant la faim est grande, je mange de fort bon appétit malgré l'état de mes forces.

1 h. 15 m. Je marche beaucoup mieux, bien que toujours faible.

2 h. Marche ferme et tout à fait dégagée.

3 h. Tête toujours un peu pesante.

3 h. 1/2. Grande envie de dormir, je me sens très-fatigué, brisé, je bâille sans cesse. Un peu de céphalée.

La journée passe à peu près dans cet état, le lendemain, je me sens encore un peu faible. Vers midi tout se dissipe, je ne ressens plus rien.

Je n'ai point remarqué de changement dans les pupilles. Le pouls m'a paru, au début, un peu accéléré.

Aucune sensation de chaleur, ni à l'épigastre, ni ailleurs.

En somme, je ne puis comparer cet état qu'à celui de l'ivresse, moins les troubles cérébraux.

J'ai voulu savoir si cette même dose, prise d'une façon différente, produirait les mêmes effets.

L'observation II, qui va suivre, prouve que pour produire des effets à la dose de 15 centigrammes, le poison doit être introduit d'un coup dans l'organisme.

L'observation III prouve que l'habitude supprime les effets de cette dose prise d'un coup.

Obs. II.

Le 13 mars 1878, je prends, depuis 8 heures du matin jusqu'à 11 heures du soir, 15 centigrammes de bromhydrate de conine, en pilules de 1 centigramme chaque, prises d'heure en heure.

Pas le moindre effet, si ce n'est un peu de sensation de pesanteur que je ressens à l'épigastre après chaque prise. D'ailleurs, cette sensation n'a rien de pénible.

Tout se borne là. Je n'ai remarqué aucune modification dans mon état habituel,

Obs. III.

Du 1er jusqu'au 15 décembre 1877, je prends toujours à la même heure (2 heures de l'après-midi) et en une seule prise, les doses suivantes de bromhydrate de conine en pilules de 1 centigramme chaque :

1er jour 1 pilule.
2e jour 2 pilules.
3e jour 3 pilules.

ainsi de suite, en augmentant d'une pilule chaque jour.

Le 15 décembre j'en prends 15 pilules.

Le 16. J'en prends 15 encore. J'absorbe de la sorte une quantité de 1 gramme 35 centigrammes de sel.

A part un peu de pesanteur que je ressentais à l'épigastre, après chaque prise, je n'ai jamais rien remarqué d'anormal en moi. Pas le moindre vertige, ni éblouissement, ni incertitude dans la marche, ni fatigue, ni paresse musculaire. Aucun désordre.

II. — Je vais maintenant montrer que par l'habitude on peut élever assez haut les doses journalières du poison sans produire des troubles graves.

Obs. IV. — Epilepsie simulée.

L. M..., 17 ans, serrurier, entre le 11 janvier 1878, à l'hôpital Temporaire, salle Sainte-Anne, n° 16 (Service de M. Audhoui).

Le malade dit qu'il lui est arrivé, il y a un mois, de tomber brusquement sans connaissance. Depuis, les attaques se seraient répétées fréquemment, les unes de courte durée, les autres de plus d'une heure, de deux heures et demie même. Dans certains cas il a perdu toute conscience de lui-même, dans d'autres il se sent, dit-il, plongé dans un état d'impuissance telle, qu'il ne peut ni parler, ni remuer, bien qu'il entende tout ce qui se passe autour de lui. Il aurait eu quelquefois de l'écume à la bouche.

Le 12, à la visite, il nous donne le spectacle d'une attaque. Il s'agite sur le lit, projetant le bassin en avant, les bras étendus et raides, la face rouge, vultueuse. Revenu à lui en moins de quelques minutes, il a l'air hébété tout d'abord, puis reprend aussitôt son naturel.

Quelques instants après, même jeu et mêmes grimaces. On sent qu'il fait des efforts pour empêcher qu'on soulève ses paupières. On parvient à voir les pupilles qui sont tout à fait normales et se contractant aussitôt sous l'influence de la lumière.

Ces signes et quelques autres qu'il serait hors de notre sujet d'énumérer, ne laissent aucun doute sur la simulation. Toutefois, comme le sujet est plein de santé, de vigueur et de jeunesse, et

d'une constitution forte et robuste, on feint de prendre le change et on maintient le sujet en observation.

L'expérience est commencée le 15 janvier, le matin, le patient prend, séance tenante, en présence de tout le service, la dose initiale de 20 centigrammes de bromhydrate de conine.

Environ vingt minutes après, le patient accuse un peu d'obnubilation des yeux, de pesanteur des paupières. Appesantissement et ivresse légère, il chancelle quand on le met sur pied, il perd l'équilibre facilement. La face est vultueuse, animée. Pas de convulsions. Appétit très-bon.

Le 16, la dose est portée à 25 centigrammes. Nous observons les mêmes symptômes. Pas de sommeil dans la journée. Marche à peu près impossible deux heures après la prise des pilules. L'état d'ivresse dure de 11 heures du matin à 4 heures du soir.

Le 17. 30 centigrammes, le matin à 9 heures 1/4. Même état que la veille. Reste au lit pendant trois heures. Pas d'attaque.

Le 18. 35 centigrammes, le matin à 10 heures.

Même état que précédemment, sans plus d'intensité. Le malade se lève dans la journée, mais marche difficilement, en vacillant à droite et à gauche. Vue moins nette. Pas d'attaque.

Appétit comme d'habitude. Pas d'éructation, pas de sensation de pesanteur ou de chaleur dans la région épigastrique, pas de sifflements dans les oreilles.

Le 19. A 9 h. 20 m. du matin, 40 centigrammes. Mêmes phénomènes jusqu'a 4 heures de l'après-midi.

Le 20. Le matin, 45 centigrammes.

Le malade reste au lit jusqu'à 4 heures. Vue obscurcie. Jambes faibles, vacillantes, lourdes, difficiles à remuer. Vertiges. Diplopie.

Pas de céphalalgie. Appétit toujours excellent, 4 degrés. Pas d'attaque.

A 4 heures du soir, tous les troubles se dissipent.

Le 21. Matin, 48 centigrammes.

Environ une heure après, le malade qui s'était levé, a été obligé de revenir se coucher, mais déjà depuis une demi-heure il se sentait alourdi, moins à son aise.

Deux heures après la prise du poison, l'effet commence à disparaître, mais ce n'est guère que vers 2 ou 3 heures que le patient redevient libre de ses mouvements.

L'intelligence est toujours intacte. Les articulations, les muscles

des jambes ont été plus paresseux encore que les jours précédents. Sensibilité reste indemne. Le pied sent parfaitement le sol. L'exploration attentive de la température n'a accusé aucune variation bien sensible. Point de gastralgie. Appétit toujours bon. Pas d'accès.

Le 22. On porte la dose à 50 centigrammes.

Le 23. On cesse l'expérience.

Obs V. — *Epilepsie.*

A. B..., 30 ans, porteur à la Halle, entre à l'hôpital Temporaire (service de M. Audhoui), le 11 janvier 1878, salle Sainte-Anne, n° 22.

Sa nièce et un sien cousin épileptiques; épileptique lui-même depuis l'âge de 4 ans.

De plus, il aura contracté la syphilis en 1871, et présenté douze chancres indurés, roséole, angine, chute des cheveux, etc.

Rhumatisme aigu un mois après la guérison des chancres. Incontinence d'urine pendant six mois. Rachialgie combattue par des cautères.

Les accès épileptiques vont en augmentant d'année en année En 1877, nombreux accès tous les jours.

Le 12 janvier. Etat actuel.

Mémoire très-infidèle.

Intelligence obtuse.

Défaut manifeste de symétrie de la face : pommette gauche plus saillante, etc.

Deux accès de courte durée.

Le 13. On lui administre 15 centigrammes de bromhydrate de conine en 3 pilules.

Une demi-heure après, le malade sent de la lourdeur dans les jambes, les bras, les paupières, la tête, pendant trois ou quatre heures. Fourmillements pendant la nuit. Un accès

Le 14. 25 centigrammes, en 4 pilules.

Mêmes phénomènes. Pas d'accès.

Le 15. 25 centigrammes. Mêmes phénomènes plus accentués. Pas d'accès.

Le 16. 30 centigrammes. Ivresse, titubation, alourdissement,

faiblesse extrême. Les membres sont de plomb, au dire du malade. Impossibilité de quitter le lit. Pesanteur des paupières, sans envie de dormir. Pas d'accès.

Le 17. 30 centigrammes. Les effets ont été moindres. Malaise général. Pas d'accès.

Le 18. 40 centigrammes. Etat d'ivresse. Impuissance à se soutenir. Le malade se sent brisé, comme à la suite d'une longue marche ou après un travail fatigant. Appétit nul dans la journée.

Le 19. Ce matin les pupilles sont dilatées et la vue trouble. Le malade accuse des vertiges; les objets lui semblent se déplacer de gauche à droite; mais ce trouble visuel existait avant que le malade fut mis à l'expérience, de sorte qu'il est difficile de les rattacher uniquement au bromhydrate de conine. Ce soir le malade prend 40 centigrammes de bromhydrate de conine.

Le 20. 40 centigrammes également.

Effets à peu près nuls.

Simple sensation de pesanteur.

Le 21. Le malade sort sur sa demande.

Depuis sept jours il n'avait eu aucun accès.

L'appétit avait toujours été bon, sauf le sixième jour du traitement.

La T. A. n'a pas sensiblement varié. Pouls et urines de même.

Dans l'observation qui va suivre les doses sont portées, en une prise, jusqu'à 80 centigrammes, et en 4 et 5 prises, jusqu'à 1 gramme. Mais nous ferons remarquer que cet individu pèse 98 kilos, et est d'une corpulence peu commune. Nous ne connaissons pas d'exemple plus frappant de tolérance de l'organisme à l'action du bromhydrate de conine. Et pourtant, chose curieuse, les doses si élevées de 80 centigrammes, en une seule prise, de 90 centigrammes, de 1 gramme, en 4 et 5 prises, et maintenues pendant plusieurs jours de suite, n'ont presque rien ajouté aux effets qu'avait présentés le malade avec une dose de 65 centigrammes.

Les desordres morbides ont-ils pu masquer les troubles toxiques? Nous ne le croyons pas, car, dans l'intervalle des attaques, le sujet était parfaitement bien portant.

Obs. VI. — *Epilepsie.*

A P..., 25 ans, garçon boucher, entre à l'hôpital Temporaire, le 13 février 1878, salle Sainte-Anne, service de M. Audhoui.

Homme robuste, fort, bien musclé, stature athlétique; pèse 98 kilog.

Cinq ou six attaques la nuit. Quelques épistaxis.

Le 19 février, on le soumet au traitement par le bromhydrate de conine. On débute par une dose initiale de 35 centigrammes, en 7 pilules, prises d'un coup, le soir à 8 heures. Epistaxis.

Le 20. 40 centigrammes.

Aucun effet. La nuit trois attaques.

Le 21. 45 centigrammes, toujours le soir et en une seule prise.

Aucun effet. Quatre attaques la nuit.

On va ainsi jusqu'au 25 février, et augmentant chaque jour de 5 centigrammes la dose quotidienne.

Le malade les prend toujours le soir et en une seule fois.

Il ne ressent absolument rien. Urines, 2 litres 1/2 à 2 litres, claires, sans albumine, sans glycose. La potasse n'y révèle rien.

Le 25. Il prend 65 centigrammes à 3 h. 3/4 de l'après-midi.

Une demi-heure après, le malade s'est senti alourdi, fatigué; a été obligé de se coucher, pouvant à peine se lever. S'est endormi. A eu une attaque une demi-heure après, puis s'étant réveillé, il était comme brisé, pouvait à peine soulever ses membres.

Pas de bourdonnements dans les oreilles, pas de céphalalgie. Très-léger éblouissement. Appétit excellent.

A 2 h. 3/4, c'est-à-dire avant la prise de la dose, la température axillaire était 37°,3 C., à 5 h. 3/4, c'est-à-dire deux heures après avoir pris le bromhydrate de conine, le thermomètre marquait à l'aisselle 36°,7 C.

Trois attaques la nuit.

Urines moins abondantes que les jours précédents.

Le 26. 70 centigrammes.

Le 27. 75 centigrammes.

Le 28. 80 centigrammes, toujours en une seule prise. Aucun effet appréciable. Les attaques sont toujours les mêmes.

Le 1er mai. 80 centigrammes en 4 prises. Une légère attaque le jour.

Le 2. 80 centigrammes également, en 4 prises.

Les jours suivants, même dose, toujours en 4 fois.

Le 8. 90 centigrammes.

Le 9. 1 gramme, toujours en 4 prises.

Le 10. 1 gramme en 4 fois. Deux attaques la nuit.

Le 11. 1 gramme en 5 doses.

Le 12. Toujours 1 gramme en 5 doses.

Deux attaques.

Le 13. Suppression du bromhydrate de cornine.

Pas d'attaque de la nuit au 12. Pas d'attaque non plus pendant la nuit du 13 au 14.

Le 14. Deux attaques la nuit du 14 au 15.

Le 15. Trois attaques dont une la veille.

III. — Ce n'est pas seulement sur les individus dont l'action des centres nerveux possède toute son énergie que l'on peut porter aussi haut les doses du poison, mais on le peut aussi, sans danger, sur les individus dont l'action nerveuse est fort affaiblie.

C'est ce que démontrent les observations suivantes prises, l'une sur un homme atteint de chorée, l'autre sur un homme atteint de paralysie agitante.

Obs. VII. — *Chorée.*

J.-L.-E. L..., 55 ans, marinier, atteint de chorée depuis 1871, entre à la Charité, service de M. Vulpian, le 6 décembre 1877, salle Saint-Jean-de-Dieu, n° 30.

Mouvements assez étendus dans les bras, dans les jambes, contorsions incessantes de la face, intelligence notamment déprimée. Aucun trouble dans la sensibilité. Appétit ordinaire. Fonctions

régulières ; cœur, poumons intacts. Constitution débile, facies fatigué.

Du 7 décembre jusqu'au 17, il est soumis au traitement par le bromure de potassium sous l'influence duquel les mouvements paraissent un peu moins fréquents, mais les forces diminuent de plus en plus. Il paraît aussi plus dément.

Pendant quelques jours on essaye aussi la strychnine, sans plus de résultat.

Le 25 décembre on le soumet au traitement par le bromhydrate de conine.

1er jour, 25 décembre, il prend 2 pilules, de 2 centigr. chaque, en deux fois, une matin et une soir.

2e jour, 3 pilules, en trois fois : matin, midi, soir.

3e jour, 3 pilules ; les jours suivants on augmente la dose.

Le malade prend ces pilules toujours en trois fois.

Le 15 janvier 1878, on arrive à 11 pilules par jour. Le malade n'a encore rien éprouvé.

Le 16. Il prend 12 pilules.

Le 21. 19 pilules, 0,38 centigr.

Aucun effet.

Le 22. 23 pilules.

Le 23. 27 pilules.

Le 24. 30 pilules.

Le 35. 33 pilules.

Le 26. 36 pilules, 0,72 centigr. pris en trois fois, comme toujours.

C'est seulement ce matin, après la première prise de 12 pilules, 0,24 centigr., que le malade parut touché.

Il accuse une grande faiblesse dans les membres, un sentiment de lassitude, de brisement général. Pesanteur et vague dans la tête. Vue un peu voilée. Le malade, qui était debout et non loin de son lit, au moment de l'apparition de ces phénomènes, gagne avec peine son lit et se couche. Les paupières s'alourdissent, mais il ne dort pas. Face un peu animée, pouls petit, température presque normale.

Dans l'après-midi, je visite le malade et je le trouve tout à fait remis et se promenant dans le jardin. Il y avait une heure qu'il avait pris sa deuxième dose (12 pilules), mais cette fois il n'avait rien éprouvé.

La dose du soir passe aussi inaperçue

Le lendemain on porte la dose matinale à 13 pilules. 26 centigr.

Une demi-heure après les troubles observés hier matin se reproduisent; le malade, affaissé, tombe dans son lit et accuse une assez forte céphalalgie. La vue obscurcie. les mouvements choréiques sensiblement diminués.

Le malade est inquiet.

Pas de sommeil.

On supprime le bromhydrate de conine.

Les désordres se dissipent en moins de deux heures; mais le malade ne revient à son état ordinaire que le lendemain.

Sous l'influence de ce traitement, on a remarqué un peu de diminution dans les mouvements choréiques qui nous semblent moins fréquents et moins étendus.

Le malade, ses voisins, l'affirment aussi.

Mais ce qui nous importe le plus, au point de vue où nous nous sommes placé, c'est de voir supportée, sans grands désordres, la dose énorme de 72 centigr., dose qui, administrée d'emblée et à une personne non habituée, aurait sans doute produit des effets toxiques bien autrement considérables.

A part les deux dernières fois où notre malade s'en ressentit, nous n'avons jamais rien observé d'anormal. Aucune éruption cutanée, aucun trouble intestinal, aucun désordre.

Obs. VIII. *Paralysie agitante.*

M. F.-M- D..., 68 ans, marchand d'habits, atteint de paralysie agitante du bras droit, depuis le mois de décembre 1876, entre à la Charité le 13 novembre 1877, service de M. Vulpian, salle Saint-Jean-de-Dieu, n° 10.

Amaigri, facies atone, sensibilité intacte; marche un peu embarrassée. Incontinence d'urine depuis six mois. Urines sédimenteuses, mais ne présentant ni albumine, ni sucre.

Etat général bon. L'examen des diverses cavités ne révèle rien d'anormal.

Traitement : chloral, pointes de feu, électricité jusqu'au 25 décembre 1877.

Le 25 décembre on le soumet également au bromhydrate de conine.

Ici comme chez le malade précédent, nous commençons par 2 pilules de 2 centigr. chaque, prises en deux fois.

Les jours suivants nous augmentons les doses progressivement. Le malade les prend en trois prises toujours. On arrive ainsi jusqu'à 60 centigr., où l'on s'arrête.

Tout le temps qu'a duré ce traitement, le malade n'a accusé aucun trouble, aucune incommodité. Il trouve qu'il mange de meilleur appétit que d'ordinaire.

Son tremblement n'a ni augmenté, ni diminué.

IV. — Jusqu'ici je n'ai parlé que de l'action du bromhydrate de conine dans l'homme.

Dans la femme, l'action est absolument la même, comme le prouvent les deux observations suivantes ;

Obs. IX. — *Phthisie pulmonaire.*

F. L..., 24 ans, blanchisseuse, entre à l'hôpital Temporaire (service de M. Audhoui), le 11 décembre 1877, salle Saint-François, n° 6.

Faiblesse extrême, fièvre et sueurs nocturnes abondantes ; toux et vomissements ; douleurs interscapulaires, gastralgie.

Le 14 décembre on la soumet au bromhydrate de conine. Ce matin, 15 centigr.

Aucun effet.

Le 15. 20 centigr. Impuissance musculaire. Sorte d'ivresse. Etat vertigineux. Obtusion des sens. Pesanteur. Pas de fourmillements

Le 16. 25 centigr. Paupières alourdies. Vue obscurcie. Membres paresseux. Pas de vertiges. Toux déjà bien calmée. Pas de sommeil. Appétit comme à l'ordinaire.

Le 17. 30 centigr. Journée bonne. Nuit mauvaise. Toux aussi forte qu'auparavant. Sensation de picotements, d'élancements dans les mains. Fièvre. Soif vive. Appétit bon. Répugnance pour la viande.

Le 18. 35 centigr. Toux bien diminuée. Vue trouble. Pupilles

légèrement dilatées. Douleurs dans les articulations. Pas de démangeaison. Lourdeur dans les membres. L'accès de fièvre survient le soir, vers les cinq heures, au lieu du matin.

Le 19. 40 centigr. Alourdissement général. Fatigue extrême. Brisement. Paupières appesanties. Vue affaiblie.

Le 20. 40 centigr. également, pris à onze heures du soir.

Vers une heure du matin, lassitude générale. Sommeil bon. Pas de bourdonnements dans les oreilles, ni sifflements. Vue moins affaiblie que la veille. Pas de fourmillements ni picotements.

Le 21. Toujours la même dose de 40 centigr. Mêmes effets. Toux considérablement amoindrie. Expectoration diminuée. Pas de troubles gastriques.

Le 22. Suppression du traitement sur la demande de la malade qui se sent fatiguée.

Le 24. Toux n'a pas repris. Sommeil moins interrompu. Sueurs et fièvre persistent la nuit.

Il y a, dans cette observation, deux points à considérer, en dehors des effets toxiques habituels produits par le bromhydrate de conine. C'est, d'une part, la suppression de la toux, d'autre part, le déplacement de la fièvre qui, de matinale qu'elle était, est devenue vespérale. Doit-on voir là un rapport de causalité entre ces phénomènes et le traitement, ou bien ne serait-ce, au contraire, qu'une simple coïncidence fortuite?

Nous ferons remarquer toutefois, que depuis la suppression du traitement, la toux, les vomissements, etc., reparurent et suivirent leurs cours. Ce qui ferait penser que leur suppression, pendant le traitement, était bien due à l'action médicamenteuse du bromhydrate de conine.

Obs. X.

L. S..., 76 ans. Hôpital temporaire (service de M. Audhoui). Bronchite chronique, emphysème insuffisance mitrale. Toux fré

quente, pénible. Expectoration difficile. Dyspnée. Œdème malléolaire. Cyanose.

Le 12 janvier, nous commençons par la dose de cinq centigrammes de bromhydrate de conine et nous allons jusqu'au 15 en augmentant chaque jour de 5 centigrammes.

Ce n'est que le 15 janvier, après une prise de 20 centigr., que la malade accuse un léger état vertigineux. Paupières et membres très-alourdis. Toux diminuée.

Le 16, la dose est portée à 25 centigr.

Mêmes effets plus accentués, de plus, sifflements dans les oreilles. Toux toujours bien moindre.

Le 17. 30 centigr.

Même état.

Le 18. D'une façon générale, la toux semble considérablement diminuée, mais c'est surtout dans les heures qui suivent la prise du bromhydrate de conine qu'elle est la plus apaisée.

Appétit bon.

Le 19. 40 centigr.

La malade éprouve une fatigue générale extrême, une chaleur intense à la tête, sans céphalalgie, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles.

Appétit bon.

Le 20. On cesse l'expérience.

Le 30. Toux diminuée. La malade se sent mieux. Aucune aggravation les jours suivants, l'amélioration se maintient.

18 février. État toujours très-satisfaisant.

V. — L'observation suivante, faite sur une femme nourrice, va nous montrer que le bromhydrate de conine pris jusqu'à la dose de 45 centigrammes par jour n'agit pas sensiblement sur la sécrétion lactée.

Obs. XI. *Tuberculose pulmonaire.*

L. P..., couturière, 23 ans, entre à l'hôpital Temporaire (service de M. Audhoui), salle Sainte-Marie. n° 3, le 29 décembre 1877.

Toux très-fatigante. Sueurs nocturnes, etc.

12 janvier. M. Audhoui lui fait prendre 15 centigr. de bromhydrate de conine en trois pilules.

Elle s'endort comme d'habitude, mais se réveille vers 11 heures et se sent mal à son aise, engourdie, fatiguée, rompue. Difficulté de mouvoir ses membres. Le sommeil n'est pas revenu, mais la toux est devenue moins pénible et moins fréquente. Léger fourmillement aux pieds. Les accès fébriles et les sueurs habituelles ont reparu. Aucune irritation du tube digestif, ni nausées, ni diarrhée.

L'enfant qu'elle nourrit prend toujours bien le sein. Le lait n'a pas diminué.

Le 13. 20 centigr.

Mêmes effets.

Le 14. 25 centigr.

La toux a considérablement diminué. Nuit bonne, ni fourmillement, ni engourdissement, ni pesanteur, etc. La malade se trouve si bien qu'elle demande à continuer le traitement.

Le 15. 30 centigr.

Point d'effet.

La toux n'a plus reparu. Sommeil léger, sans agitation. Appétit bon; la malade mange même un peu plus depuis deux jours. Elle réclame ses pilules.

Le 16. 35 centigr. Fatigue à peine appréciable. Aucune modification dans la sécrétion lactée. L'enfant tette et se porte très-bien.

La nuit, la fièvre revient toujours.

Pas de troubles de la vue. Pas de céphalalgie. Les quintes de toux ont complètement disparu. A divers intervalles seulement, quelques légères secousses.

Le 17. 40 centigr. Mêmes effets habituels exactement.

Le 18. 45 centigr., pris dans la nuit.

Le 19. La malade se plaint d'avoir souffert de crampes d'estomac. Gastralgie, insomnies, sensations de brûlure, de picotements dans les doigts. Malaise général. Point de toux.

Suppression de bromhydrate de conine.

Les jours suivants se passent très-bien. La toux ne réapparaît plus qu'à de rares intervalles et très-légères.

Le 21. Le malade sort sur sa demande.

On voit par cette observation 1° que l'action du bromhydrate de conine est appréciable pendant la nuit, quoique la malade soit couchée ; 2° que les troubles morbides ne peuvent obscurcir l'action du poison ; 3° que l'enfant n'en a ressenti aucun effet.

Le bromhydrate de conine s'éliminerait-il par les glandes mammaires?

VI. — Cette dernière observation nous amène à parler de quelques expériences tentées par M. Audhoui sur de très-jeunes enfants.

Obs. XII. A. P..., à peine âgée de quelques mois, atteinte d'une bronchite, tousse depuis quelque temps, tette mal.

16 janvier 1878. On lui donne, sous forme de sirop, un demi-centigramme de bromhydrate de conine. Aucun effet ni toxique, ni thérapeutique.

Le 17. On porte la dose à 1 centigramme. Pas d'effet.

Le 18. 1 centigramme et demi.

L'enfant s'affaisse manifestement, mais la toux ne diminue point.

Le 19. 2 centigrammes.

Le 20. id.

L'affaissement de plus en plus sensible. La petite malade ne s'agite plus ; se laisse aller, quand on la tient.

Pas de cris, pas de pleurs. Elle tousse toujours autant. Les trois jours suivants on continue la dose quotidienne de 2 centigrammes sans obtenir une amélioration bien sensible.

Le 24. On supprime le bromhydrate de conine.

Dans le cours de cette observation, on n'a remarqué rien de bien sérieux, comme effets toxiques, ni convulsions, ni vomissements, ni diarrhée, etc.

Obs. XIII. G. M..., âgé de 6 ans. Bronchite.

Ici l'on commence par une dose initiale de 2 centigrammes donnés le matin du 15 janvier 1878, en sirop.

La mère nous apprend, le lendemain à la visite, que toute la journée l'enfant était dans un état de torpeur, il avait perdu toute sa vigueur. La tête, les bras, les jambes tombaient sans force. Ce n'est que le soir que le petit malade parut plus éveillé.

La toux n'a pas sensiblement diminué.

On supprime le sirop.

L'enfant reprend son allure ordinaire.

Obs. XIV. A. B..., âgé de 15 mois. Coqueluche.

Le 13 janvier 1878, on donne, en trois prises différentes, trois cuillerées à café de sirop de bromhydrate de conine, contenant 5 milligrammes de chaque. Aucun effet.

Le 14. On donne, en une seule dose, 1 centigramme de bromhydrate de conine.

L'enfant est un peu moins vif, moins alerte. Toux atténuée.

Le 15. 2 centigrammes en deux prises.

Pas de modification bien sensible dans la toux qui est toujours quinteuse. L'enfant est plus affaissé que la veille.

Le 16. 25 milligrammes en différentes reprises. Toux très-légères. Plus de quintes. Pas d'affaissement.

Le 17. Même dose. Le soir l'enfant a vomi sa cuillerée de sirop. Toux forte et quinteuse toute la nuit.

Le 18. Nous ramenons la dose à 2 centigrammes que nous continuons les jours suivants jusqu'au 23 janvier. L'enfant n'en paraît plus être incommodé. La toux a beaucoup diminué.

B. — *Bromhydrate de conine administré par la voie sous-cutanée.*

Le bromhydrate de conine introduit dans l'organisme par la voie sous-cutanée provoque les mêmes troubles que lorsqu'il est introduit par l'estomac ; il paraît seulement que l'apparition de ces troubles est plus précoce.

Obs. XV.

L.J.., 29 ans, cocher, entré à l'hôpital Beaujon, le 10 octobre 1877, service de M. le professeur Gubler, salle Saint-Louis, n° 24.

Tuberculose pulmonaire et arthrite localisée uniquement au genou droit.

Le 24 novembre 1877 à 10 heures du matin, nous faisons, dans le voisinage du genou malade, une injection sous-cutanée de 4 centigrammes de bromhydrate de conine, dans une solution aqueuse au $\frac{1}{25}$.

Pendant le premier quart d'heure qui suit l'injection on ne remarque rien. Bientôt le malade accuse de la faiblesse dans les membres, de la pesanteur dans la tête ; la face se congestionne légèrement, les yeux s'animent. Le malade, qui se promenait dans la salle, gagne son lit difficilement, d'une marche peu assurée. Il sent une grande lassitude, les paupières sont appesanties. Il vomit le potage qu'il venait de manger.

Le malade répond très-bien aux questions qu'on lui adresse, et sent les excitations. Il n'accuse ni fourmillements, ni picotements; la vue est un peu troublée, il y a diplopie. Point de vertige, ni céphalalgie.

Un quart d'heure après, le malade commence à revenir à son état habituel.

Nous n'avons point remarqué de modification dans les pupilles.

Le lendemain le malade nous apprend qu'il a conservé la veille un peu de lassitude pendant trois ou quatre heures après l'injection. De plus les douleurs arthritiques se sont bien calmées, et la nuit a été bonne.

25 novembre. Seconde injection de 4 centigrammes de bromhydrate de conine.

Point d'effets. Mais les douleurs ne reparurent point.

26 novembre. On injecte 10 centigrammes de bromhydrate de conine.

Point d'effet.

On laisse le malade en repos pendant quelques jours durant lesquels les douleurs articulaires reparaissent et nécessitent quelques pointes de feu.

Jusqu'à présent on n'a remarqué aucune induration, ni irritation dans les points de la peau où l'on a injecté le sel.

1er décembre, 10 h. 8 m. Injection de 8 centigrammes de bromhydrate de conine.

Aucun effet.

Le malade dit avoir beaucoup souffert, la nuit, du genou malade.

Le 3, 10 h. 25 m. Injection de 15 centigrammes de bromhydrate de conine dans une solution aqueuse au $\frac{1}{5}$.

Avant l'injection. Pouls 84 par minute T. A. 37°. Respirations, 32 mouvements par minute.

10 h. 40 m. Aucun trouble.

11 h. 10 m. Pouls 84 par minute. T. A. 37°. Respirations, 32 par minute.

La marche n'offre rien d'anormal. Le malade n'accuse aucune sensation désagréable. Il se sent un peu fatigué. Nuit mauvaise à cause des douleurs articulaires.

Le lendemain, 3 décembre, nous trouvons une petite plaque indurée, incolore, peu saillante, de l'étendue d'une pièce de cinquante centimes, à l'endroit où l'on avait poussé l'injection.

Je fais une nouvelle injection de 15 centigrammes de bromhydrate de conine. Mais l'opération se fait vicieusement. Au lieu de pénétrer jusque dans l'espace sous-cutané, la pointe de la canule se trouve engagée dans les mailles du derme où tout le liquide est versé.

Point d'effet toxique général.

Le lendemain, 4 décembre, nous apprenons par le malade que la nuit a été très-mauvaise, sommeil agité. Nous constatons, de plus, que l'injection a déterminé au point où elle a été poussée une escharе grande comme une pièce de cinquante centimes, résultat qui était, d'ailleurs, à peu près prévu. On supprime le bromhydrate de conine.

Dans les trois ou quatre jours qui suivirent cet accident local, l'eschare s'est détachée et la plaie s'est cicatrisée sans aucune suite.

Cette observation montre : 1° que le bromhydrate de conine introduit dans l'organisme par la voie hypodermique, peut quelquefois donner lieu à des effets sensibles à la dose

de 4 centigrammes. Toutefois ce fait est exceptionnel, car les expériences faites depuis, sur d'autres malades, et avec la même dose, n'ont rien produit. 2° Que les effets toxiques observés sont presque ceux que l'on a vus dans les précédentes observations où le bromhydrate de conine avait été administré par la voie stomacale. Le vomissement que nous avons noté dans l'observation XV, avec une dose de 4 centigr. de bromhydrate de conine, nous paraît tenir plutôt à une indigestion qu'à l'action propre du bromhydrate de conine, attendu que nous n'avons, depuis, rien observé de pareil sur nos autres malades, et même sur le malade qui a fait le sujet de cette expérience et auquel on a administré, depuis, des doses croissantes de bromhydrate de conine.

3° Que l'accoutumance de l'organisme, pour cette substance, est la même, quelle que soit la voie d'introduction du poison, de sorte qu'on peut graduellement augmenter les doses sans augmenter sensiblement les effets, sans même obtenir quelquefois les effets observés par des doses moindres, comme c'est ici le cas.

4° Enfin que la lésion locale que notre malade nous a présentée ne se serait probablement pas produite, si l'opération avait été mieux conduite, comme nous l'a fait justement observer M. le professeur Gubler. Car, plus tard, nous avons fait, à l'hôpital Temporaire, dans le service de M. Audhoui, de nombreuses injections avec des solutions à différents titres, nous n'avons jamais observé le moindre accident local. Bien plus, la même solution, au 1/5 dont nous avions fait usage à l'hôpital Beaujon, nous a également servi à l'hôpital Temporaire, et nous avons pu en injecter des doses de 15, de 20 et même de 30 centigrammes, sans aucun inconvénient.

Voici du reste la relation de quelques-unes de ces expériences :

Obs. XVI.

D. J. E., 61 ans, cordonnier, n° 8, salle Sainte-Anne, en convalescence d'une pneumonie.

Le 14 mars 1878, 10 h. du m., M. Audhoui fait une injection de 4 centigrammes de bromhydrate de conine dans une solution aqueuse au $\frac{1}{10}$.

Aucun effet ni général ni local.

Obs. XVII.

O..., coutelier, n° 34 de la même salle.

Le 15 mars, 10 heures du matin, injection de 10 centigrammes de bromhydrate de conine de la même solution au $\frac{1}{10}$.

Environ 10 minutes après, le malade se sent alourdi, la vue un peu voilée. Sommeil pendant trois heures.

Aucun effet local.

Obs. XVIII.

B., matelassier, n° 19 de la même salle.

Pleurésie ancienne. Douleur persistante dans la partie latéro-inférieure gauche de la cage thoracique, au niveau de la pleurésie ancienne.

Le 14 mars 1878, 10 heures du matin, injection, *loco dolenti*, de 4 centigrammes de bromhydrate de conine dans une solution aqueuse au $\frac{1}{10}$.

Aucun effet toxique.

La douleur a été moindre toute la journée, mais, vers le soir, elle est revenue aussi forte que d'habitude.

Localement on ne remarque rien, si ce n'est un peu de rougeur, apparente encore le lendemain ma n.

Le 15. Injection de 8 centigrammes de bromhydrate de conine.

Douleur un peu diminuée.

Aucun effet général.

Il n'existe, au niveau de la piqûre, qu'un peu de rougeur, sans tuméfaction, sans douleur.

Le 16 mars. Injection de 12 centigr. de bromhydrate de conine, toujours de la même solution $\frac{1}{10}$.

Point d'effet.

Le 18. Nous portons la dose à 15 centigr., avec une solution au $\frac{1}{5}$, par conséquent deux fois plus concentrée que celle dont on faisait usage. Aucun effet, ni local, ni général.

Le 19. On injecte 17 centigr. de sel.

La douleur s'est un peu calmée. Le malade se sent fatigué, brisé. Somnolence sans sommeil. Nuit meilleure. Le malade se couche sur le côté malade qui est aussi celui où l'on a fait les injections. Pas d'induration.

Le 20. Injection de 20 centigr. de bromhydrate de conine. — Rien.

Le 25. Nouvelle injection de 20 centigr. de bromhydrate de conine.

Quelques minutes après, alourdissement, lassitude. Pas de trouble dans la vue. Douleur locale très-diminuée.

Nous cessons l'expérience.

Le 29. Jusqu'à présent aucun accident local ne s'est manifesté. Le malade est dans son état habituel, ayant toujours sa douleur de côté.

Il ressort de ces expériences et de celles que M. Audhoui a faites depuis, en assez grand nombre :

1° Que le bromhydrate de conine, en solution, injecté, avec les précautions ordinaires, dans le tissu cellulaire sous-cutané, ne provoque aucune irritation sensible. M. Audhoui a vu cependant quelquefois une légère douleur persister sur le lieu de l'injection pendant 24 à 48 heures.

2° Qu'il faut injecter d'un coup au moins 0,10 centigr. à 0,15 centigr. de bromhydrate de conine pour produire des effets sensibles.

3° Que l'action toxique présente absolument les mêmes caractères que lorsque le bromhydrate de conine est introduit dans l'organisme par l'estomac. Dans l'une et l'autre condition d'administration, les mêmes doses produisent des effets d'une égale intensité.

4° Q'on peut administrer le bromhydrate de conine par la voie hypodermique, aussi sûrement et aussi hardiment que par la voie stomacale, puisqu'on a pu injecter, d'un coup, et pour première dose, 0,15, 0,20 centigrammes de bromhydrate de conine. M. Audhoui a pu également pousser progressivement les doses jusqu'à 0,30 centigrammes, d'un coup.

3. — Analyse de l'action toxique du bromhydrate de conine sur l'homme.

Cet exposé analytique de l'action du bromhydrate de conine ayant été déjà fait en détail dans la partie physiologique de ce travail, nous n'aurons ici qu'à chercher la vérification, sur l'homme, des données que nous a fournies l'expérimentation sur les animaux.

Nous dirons de suite que la clinique a pleinement confirmé la plupart des données acquises par la physiologie expérimentale, et si certains faits constatés sur les animaux ne l'ont plus été sur l'homme, cela tient, très-vraisemblablement, à ce que l'intoxication n'a jamais été poussée, chez l'homme, jusqu'à sa dernière limite.

Cela dit, voyons maintenant quelles sont les fonctions organiques qui paraissent à l'abri de l'atteinte du bromhydrate de conine, et quelles sont celles, au contraire, qui paraissent s'en ressentir d'une manière évidente.

I. — *Fonctions qui ne sont pas sensiblement modifiées par le bromhydrate de conine.*

1° *Fonction circulatoire.* — Nous savons que chez les animaux intoxiqués les pulsations cardiaques s'accélèrent au début pour se ralentir ensuite vers la dernière période de l'empoisonnement.

Chez l'homme l'appareil circulatoire ne paraît pas se ressentir d'une façon sensible de l'action du bromhydrate de conine. Dans certains cas, il est vrai, il nous a semblé avoir remarqué une légère augmentation dans le nombre des pulsations, mais nous ne donnerons point ce fait comme bien exact, ni même constant. De plus on n'a jamais observé ni irrégularité, ni faux pas, ni exagération de dicrotisme, ni enfin aucun phénomène insolite ou anormal dans les pulsations. Jamais de palpitations.

2° *Fonction respiratoire.* — L'appareil respiratoire est également à l'abri de l'atteinte du bromhydrate de conine. La gêne respiratoire, si marquée chez les animaux fortement intoxiqués, ne s'observe jamais chez l'homme, précisément parce que les doses administrées sont, chez ce dernier, relativement moindres. Ainsi jamais aucun de nos malades ne s'est plaint d'étouffement, de manque d'air, etc. Jamais de toux, ni hoquets, ni aucune sensation désagréable dans le larynx.

3° *Fonctions sécrétoires.* — Les fonctions sécrétoires ne nous ont pas paru non plus modifiées par le bromhydrate de conine.

Ainsi, nous n'avons jamais observé de changement dans

la quantité ni dans la qualité des urines rendues en 24 heures. Aucune trace d'albumine, ni de sucre. Point de dépôt.

Jamais on n'a remarqué de diaphorèse, ni sialorrhée.

4° *Chaleur animale.* — Les modifications calorifiques nous ont paru également insignifiantes. Nous avons marqué tantôt une légère ascension de quelques dixièmes de degré au-dessus du chiffre normal ; tantôt, au contraire, ce chiffre nous a paru quelque peu abaissé, mais bien souvent normal.

Une seule fois le thermomètre a marqué un abaissement assez notable de température (0°,6) ; c'était chez un malade auquel on avait administré, ce jour là, 65 centigr. de bromhydrate de conine, en une seule prise, comme le montre l'observation VI, p. 115. Ce fait prouve que si l'on arrive à des doses un peu fortes, on observe également chez l'homme la réfrigération que nous avons maintes fois observée chez les animaux.

5° *Etat des pupilles.* — Quelques soins que nous y ayons apportés, nous n'avons point vu de modifications dans les pupilles chez l'homme. L'iris nous a paru toujours avoir conservé sa contractilité à la lumière.

6° *Fonctions digestives.* — On a vu, dans nos expériences sur les animaux, que ceux-ci ont eu quelquefois, à la suite de l'empoisonnement par la conine ou ses sels, des défécations ou des mictions involontaires ; quelquefois aussi des vomissements (voy. p 71). Aux doses auxquelles nous avons administré le bromhydrate de conine à l'homme, nous n'avons jamais observé pareil phénomène.

II. *Fonctions qui sont troublées par le bromhydrate de conine.*

Les fonctions qui sont le plus affectées par le poison qui nous occupe, sont les fonctions nerveuses ; en cela, l'observation sur l'homme s'accorde en tous points avec les faits expérimentaux constatés chez les animaux.

Sans entrer ici dans des détails aussi minutieux, nous ferons ressortir néanmoins la confirmation que donne la clinique aux faits observés chez les animaux.

1° *Intelligence.* — On a vu dans la relation de nos expériences sur les animaux, et presque tous les expérimentateurs ont d'ailleurs observé comme nous, que l'alcaloïde de la ciguë et ses sels respectent dans une certaine limite l'intelligence chez les animaux intoxiqués, du moins jusqu'à une époque assez avancée de l'intoxication ; il en est absolument de même chez l'homme. Il est vrai que nous n'avons point observé de cas d'empoisonnement grave chez l'homme par le bromhydrate de conine, substance dont nous nous occupons en ce moment, mais le cas d'empoisonnement par la ciguë, observé par J. Hugues Bennett, que nous avons rapporté plus haut (p. 106), montre que l'intelligence est conservée jusqu'à une période voisine de la mort. Nous ne mentionnerons pas le cas de Socrate, qui ne nous paraît pas convaincant, comme nous nous expliquerons plus loin (p. 142).

Toutes nos expériences sur l'homme démontrent, d'ailleurs, que les fonctions de l'encéphale sont peu ou point modifiées par le bromhydrate de conine. Jamais, jusqu'à présent, nous n'avons observé de *délire*, ni de *syncope*, même avec des doses de 80 centigrammes à 1 gramme prises dans les vingt-quatre heures.

Certains sujets ont une tendance marquée au *sommeil*, quelques-uns mêmes dorment, comme le montrent les observations I, p. 108 et VI, p. 115, mais ce sommeil n'a rien qui rappelle le *coma*. Il manque souvent, et quand il existe, il est tellement léger, que le moindre bruit suffit pour le troubler; c'est souvent un assoupissement plutôt qu'un sommeil véritable.

Beaucoup de nos malades se sont plaints, au contraire, de n'avoir pu dormir, comme d'habitude, après l'ingestion du poison, le soir, avant de se coucher. Les *vertiges* s'observent quelquefois, surtout si les doses sont un peu élevées; mais ils ne sont pas constants et se dissipent assez rapidement.

2° *Sensibilité*. — Elle n'est jamais abolie ni même diminuée, ni pervertie, mais elle présente quelquefois, dans les premières phases de l'intoxication, une légère exaltation ; c'est une hyperesthésie fugace : elle se traduit par des sensations de picotement, de fourmillement, de brûlure, surtout bien marquées dans les extrémités.

Il n'y a jamais de douleurs dans les membres ; mais si le poison est pris en assez haute dose, 50, 55 centig. et au delà, et en une seule prise, on peut quelquefois observer de la *céphalalgie*.

Ce phénomène s'observe aussi quelquefois avec une dose moindre chez certaines personnes qui en prennent pour la première fois ou après un long intervalle, entre les deux prises, comme c'était mon cas. Mais hâtons-nous d'ajouter que ce phénomène est très-rare, on peut le considérer comme exception.

Quant aux sens spéciaux, ils sont, en général, légèrement troublés, avec de hautes doses. Ainsi, plusieurs de nos malades nous ont accusé des troubles visuels, de la

diplopie, des bourdonnements et des sifflements dans les oreilles. L'odorat et le goût sont intacts, car les malades n'ont jamais remarque de troubles dans ces ordres de perception.

3° *Motilité*. — C'est, comme on a pu le remarquer, dans l'appareil de la locomotion que le bromhydrate de conine semble localiser plus particulièrement son action. Sous l'influence de ce poison, comme sous celle de la conine elle-même, ainsi que le prouvent les expériences faites sur les animaux, la motilité est la première et la plus fortement atteinte.

C'est une impuissance à se mouvoir qui envahit, en une demi-heure ou une heure, tout l'appareil moteur, en commençant souvent par les membres inférieurs ; puis, gagnant successivement les muscles du cou, ceux des membres supérieurs et du tronc.

Cette impuissance est caractérisée par une diminution d'énergie musculaire, une paresse, ou bien une extrême difficulté à mouvoir les différents leviers osseux. Les malades tombent comme une masse de plomb et ne sauraient modifier leur position. Aucune partie du corps n'est atteinte isolément, toutes les puissances musculaires de la vie de relation sont, à un moment donné, ralenties ou troublées dans leur fonctionnement. Il n'y a donc là ni hémiplégie, ni paraplégie, ni paralysies partielles : il n'y a également ni aphasie, bien que l'on ait une répugnance très-marquée pour la parole, ni convulsions, ni contractures, ni ataxie.

On remarque quelquefois un léger tremblement dans les membres. Nous avons vu que ce tremblement est des plus marqués chez les animaux intoxiqués par la conine ou ses sels.

§ 4. Mode d'administration et formes pharmaceutiques du bromhydrate de conine.

Le bromhydrate de conine peut être administré de deux manières : ou par la voie hypodermique ou bien par la voie gastro-intestinale. On a aussi conseillé le bromhydrate de conine en inhalations, mais la voie pulmonaire n'ayant pas encore été jusqu'à présent expérimentée, nous n'en dirons rien.

Les deux méthodes précédentes nous paraissent d'ailleurs suffire à toutes les indications.

Veut-on, par exemple, obtenir un effet prompt et immédiat, c'est certainement à l'injection sous-cutanée qu'il faudrait donner la préférence.

Désire-t-on, au contraire, une action intense, soutenue, prolongée, nous croyons que la voie gastrique serait la meilleure.

A. — *Injections sous-cutanées.*

Nous avons vu plus haut, qu'une solution, même très-concentrée (au $\frac{1}{5}$) de bromhydrate de conine, ne détermine aucune action locale, mais, pour être plus prudent, des solutions au $\frac{1}{15}$ ou au $\frac{1}{20}$ seraient préférables.

Solution au $\frac{1}{15}$.

℞ Bromhydrate de conine cristallisé et pur. .	1 gr.
Eau distillée.	14 —

Chaque gramme de cette solution contient 6 centigr. et 6 milligr. de sel.

Si la petite seringue de Pravaz dont on fait usage contient, par exemple, 1 gr. exactement de cette solution et qu'elle soit divisée en 40 parties égales, chaque division contiendrait une quantité de solution équivalenteà 1 milligr. et demi avec un excédant insignifiant.

Solution au $\frac{1}{20}$.

2/ Bromhydrate de conine cristallisée.	1 gr.
Eau distillée..	19 —

Chaque gramme de cette solution contient exactement 5 centigr. de sel.

Par conséquent, une seringue ayant la capacité et les divisions précédemment indiquées donnerait, par chaque division, 1 milligr. et un quart de milligr. de sel.

Il est, dès lors, facile de calculer la quantité exacte de sel que l'on veut injecter.

Nous recommanderons particulièrement la précaution de déterminer préalablement la capacité de la seringue dont on se sert, avec la solution donnée, sans quoi on ne saurait savoir exactement ce que l'on injecte.

Cette précaution est d'ailleurs nécessaire pour toutes les injections quelles qu'elles soient, surtout si la substance à injecter est douée d'une puissance toxique redoutable comme le sont : la digitaline, l'aconine, le sulfate d'atropine, les sels de strychnine, etc.

On peut aussi à la rigueur se servir d'une solution au $\frac{1}{12}$ et même au $\frac{1}{10}$, mais il est inutile sinon dangereux, de concentrer davantage les solutions.

Ces injections peuvent se répéter plusieurs fois dans la journée, d'heure en heure, ou de deux en deux heures, ou le soir avant de se coucher, suivant l'effet que l'on se propose d'obtenir.

Il ne faut pas perdre de vue non plus la tolérance très-grande de l'organisme pour le sel de conine; aussi doit-on élever progressivement les doses pour obtenir des effets toujours sensibles.

La dose initiale, pour injections, ne diffère pas beaucoup de celle qui est nécessaire par voie gastrique.

Ainsi on pourrait, sans inconvénient, débuter par une injection de 15 centigr. en une seule fois. Mais si le malade parait trop susceptible ou trop pusillanime, on peut ne débuter que par 10 centigr. à la fois et même moins encore, 5 centigr. par exemple. Au delà, les effets sont presque nuls.

B. — *Voie gastrique.*

C'est ici que l'augmentation des doses devient des plus faciles. On peut, par cette méthode, administrer d'une manière très-commode des doses très-élevées, par exemple, 50, 60 centigr. à la fois, et plus encore en 3 ou 4 prises, en ayant toujours le soin d'habituer l'organisme par des doses inférieures. On ne saurait assigner de limite dans la progression des doses : l'état du malade, l'effet désiré et autres considérations de cet ordre peuvent seules guider le médecin.

Nous rappellerons encore, à ce sujet, que chez un de nos malades (voy. l'obs. VI, p. 115), nous avons pu élever les doses jusqu'à 1 gr. dans les vingt-quatre heures et en 4 prises, sans avoir des effets inquiétants.

Sous quelle forme doit-on administer le bromhydrate de conine par la voie stomacale?

Nous, nous avons constamment fait usage de pilules de 1 à 2 et à 5 centigr., chez l'adulte, et de sirop chez les très-jeunes enfants.

On peut donc employer indistinctement l'une ou l'autre de ces deux formes, ou même des solutions. suivant les exigences des cas auxquels on a affaire.

Les formules suivantes nous paraissent satisfaire à tous les besoins.

Pilules de 2 centigr. 1/2 ou de 5 centigr.

℞	Bromhydrate de conine. . .	1 gr.
	Sucre de lait.	1 —
	Mucilage.	S. q.

Pour 20 ou 40 pilules suivant que l'on veut avoir des pilules de 5 centigr. ou de 2 1/2 centigr.

Sirop pour adulte.

℞	Bromhydrate de conine.	1 gr.
	Sirop simple ou aromatisé. . . .	250 —

La cuillerée à café de ce sirop contient 2 centigr. de sel.

Sirop pour enfants.

℞	Bromhydrate de conine.	0,25 centigr.
	Sirop aromatisé. . . .	250 grammes.

La cuillerée à café de ce sirop contient 5 milligr. de sel.

Solutions :

℞	Bromhydrate de conine.	0,50 centigr.
	Eau distillée.	140 gr.
	Eau de menthe	10 —

La cuillerée à bouche de cette solution contient 5 centigr. de sel.

Pour l'usage externe on peut adopter la formule suivante pour une *pommade*.

℞	Bromhydrate de conine. . .	2 gr.
	Pommade de concombres. .	40 —
	Mêlez.	

Deux grammes en frictions.

Suppositoires.

℞	Beurre de cacao. . . .	2 gr.
	Axonge.	1 —
	Bromhydrate de conine.	0,05 centigr.

Pour un suppositoire.

C. — *Substances synergiques ou auxiliaires du bromhydrate de conine.*

M. le professeur Gubler considère comme telles les alcaloïdes de la belladone, de l'aconit, du tabac, de la lobélie, et surtout de la phellandrie, etc.

En effet, ces substances ont, dans leurs effets, plus d'un point de ressemblance avec ceux du bromhydrate de conine; mais aucune, à notre avis, ne saurait valoir le bromure de potassium dont l'action sédative si puissante sur le système nervo-moteur, nous semble pouvoir renforcer très-utilement celle du bromhydrate de conine.

D'ailleurs, M. le professeur Gubler, lui-même, associe, de préférence, le bromure de potassium avec le bromhydrate de conine.

On peut donc, à son exemple, utiliser ces deux agents également puissants.

Nous proposerions la formule suivante pour une solution :

℞	Bromure de potassium. .	15 gr.
	Bromhydrate de conine..	1 —
	Eau distillée.	S. q.

pour 400 grammes.

Une cuillerée à soupe de cette solution renfermerait :

Bromure de potassium. .	0,50 centigr.
Bromhydrate de conine.	0,05 —

La cuillerée étant évaluée à 12 grammes.

On pourrait en donner à volonté et très-commodément une ou plusieurs cuillerées suivant le besoin.

D. — *Substances incompatibles.*

Les alcalis, surtout la potasse, doivent être soigneusement évités, soient qu'ils soient libres, soit dans des combinaisons où les acides de l'estomac les mettraient facilement en liberté.

§ 5. — Applications thérapeutiques.

I. *Ciguë.*

On sait que la ciguë avait été connue dès la plus haute antiquité. Elle était employée à la fois comme poison et comme médicament. Les Grecs s'en servaient comme poison judiciaire, et la mort de Socrate lui est particulièrement imputée.

Nous avouerons cependant que, malgré la tradition et l'autorité des auteurs, nous ne sommes pas bien convaincu que

la mort du plus juste des hommes, pour employer l'expression même de Platon, eût été causée par la ciguë ou uniquement par la ciguë. On voit bien, en effet, que Socrate a senti de la pesanteur dans les jambes, ce qui est un des symptômes précoces de l'empoisonnement par la ciguë ; de plus il a conservé son intelligence jusqu'au dernier moment, puisqu'il n'oublie pas de recommander à Criton, qui était là présent, de s'acquitter envers Esculape du sacrifice d'un coq que Socrate lui avait promis. Nous savons, en effet, que l'intelligence s'éteint en dernier lieu dans l'empoisonnement par la ciguë. Mais ce qui nous étonne, c'est l'absence de toute agitation, de tout frémissement après l'ingestion du poison, et l'absence de cette impuissance absolue de mouvements dans une période un peu avancée; puisque Socrate a pu se remuer et se découvrir de temps en temps pour haranguer ses disciples. Nous avons vu que dans le cas d'empoisonnement rapporté par J. Hugues, seul cas authentique, Duncan Corr était dans une résolution complète et présentant par moment quelques mouvements involontaires. Le phénomène est d'ailleurs identiquement le même dans les animaux empoisonnés par la ciguë.

Il y a de plus, dans l'empoisonnement par la ciguë, du moins dans une de ses dernières phases, une aphonie complète, tenant plutôt à l'impuissance musculaire à mettre en jeu l'appareil vocal qu'à tout autre trouble. Tous les animaux soumis à l'action toxique de la conine nous ont présenté cette aphonie, et ici encore le cas de Duncan Corr vient confirmer l'exactitude de cette remarque. Socrate, au contraire, ne cesse de doiscurir jusqu'à son dernier souffle.

Mais hâtons-nous dire que le récit de l'empoisonnement de Socrate, au point de vue qui nous occupe, laisse beaucoup à désirer ; de sorte qu'on ne saurait raisonner sur des données aussi insuffisantes. Platon, uniquement préoccupé

à donner à la mort de son maître un caractère noble, élevé, semble avoir écarté de son tableau tout ce qui le rendait sombre et accidenté. D'ailleurs Platon n'était pas présent à la mort de Socrate. En effet, dans sa réponse à Echécrate qui le pressait de lui énumérer les noms des personnes présentes à la mort du maître, Phédon nomme Apollodor, Critobule, Criton, Hermogène, Epigène, Eschine, Antisthène, Ctésippe, Ménéxène et quelques voisins. « Quant à Platon, dit-il, je crois qu'il était malade (1). »

Et ceux qui étaient présents à la mort du philosophe étaient occupés à toute autre chose qu'à observer les phénomènes toxiques présentés par Socrate, ils pleuraient et sanglotaient tous et quelques-uns même, ne pouvant y tenir plus longtemps, se retirèrent (2).

Comme on le voit, ce cas de mort, au point de vue médical, n'a pas une bien grande valeur.

Peut-être devrait-on, pour concilier l'opinion générale avec la science, admettre avec MM. Martin Damourette et Pelvet que dans la coupe du serviteur des Onze il y avait un mélange de ciguë et de pavot, comme cela paraît avoir été en usage chez les Grecs au dire de Théophraste.

Quoi qu'il en soit, une chose certaine c'est que le conium maculatum était connu par les anciens, déjà dans ces époques reculées.

Hippocrate, Dioscoride et Galien connurent et employèrent la ciguë (κώνειον).

Arétée conseille la ciguë à l'intérieur, contre le satyriasis (3).

(1) Πλάτων δέ, οἶμαι, ἠσθένει. Phédon, II, demande 5.
(2) Id., LXVI.
(3) De morbis acutis. L. II, c. 11.

D'après Saint-Jérôme, les prêtres de l'Egypte buvaient tous les jours du suc de ciguë pour se réduire à l'impuissance.

Pline recommande la ciguë contre les douleurs, les tumeurs, les abcès et les ulcères de mauvais caractères.

Avicenne (1) et Serapion la désignent dans les cas de tumeurs des mamelles, des testicules, et pour diminuer la sécrétion trop abondante de lait.

Dans des temps relativement plus modernes, A. Paré, Ettmuller, Raiy, Lemery et beaucoup d'autres encore employaient la ciguë à l'extérieur, contre les tumeurs squirrheuses, les ganglions, les loupes, les obstructions des viscères, etc., et à l'intérieur, contre les engorgements du foie, de la rate, du pancréas, etc.

Mais le plus zélé et le plus fervent propagateur des préparations cicutées fut le baron de Storck, médecin de l'hôpital Sainte-Marie de Vienne.

Ce médecin fit de la ciguë un spécifique du cancer ou du squirrhe, nom qu'il donnait un peu indistinctement à tous les engorgements chroniques.

A partir de 1761, époque à laquelle Storck publia ses observations, il se fit, dans le monde médical, un véritable engouement pour les préparations de ciguë. Cancer, scrofule, syphilis, engorgements de toute nature, cataractes, ophthalmies, etc., etc., tout fut guéri ou amélioré par la ciguë.

Mais les déceptions qui suivent d'ordinaire ces grands enthousiasmes ne se firent pas attendre. Le remède, jusqu'alors vanté héroïque, vit son domaine se restreindre de jour en jour, et bientôt après on n'en parla plus. Comme tant

(1) Lib. II, tract. 2, c. 671.

d'autres médicaments, la ciguë tomba à son tour dans l'oubli le plus complet.

Et pourtant dans ce nombre prodigieux de maladies traitées par les préparations de ciguë, s'il y a eu des insuccès, et beaucoup même, il est certain qu'il y a eu aussi des cas de guérison bien légitimement dus aux préparations cicutées.

Tout en faisant la part des erreurs de diagnostic nombreuses, il nous paraît incontestable, vu l'unanimité des auteurs, que beaucoup de tumeurs de mauvaise nature, véritablement cancéreuses peut-être, ont cédé à l'emploi du conium maculatum.

Nous extrayons de Bayle (Bibliothèque de thérapeutique, t. III, p. 617) le tableau suivant qui montre les affections dans lesquelles on a fait usage de la ciguë et les succès qu'on en a obtenus.

N°s	Maladies traitées par la ciguë.	Nombre de cas.	Guérison.	Amélior.	Insuccès.
1	Maladies cancéreuses.	341	46	28	267
2	Scrofuleux.	43	34	4	5
3	Tumeurs diverses, obstructions. .	40	35	4	1
4	Ulcères divers non cancéreux ni scrofuleux.	20	17	2	1
5	Syphilis.	27	20	3	4
6	Dartres..	11	11	»	»
7	Teigne..	6	6	»	»
8	Phthisie pulmonaire.	6	5	1	»
9	Asthme.	5	4	1	»
10	Leucorrhée.	5	4	»	1
11	Scorbut.	4	4	»	»
12	Cataracte.	6	3	»	3
13	Héméralopie.	3	3	»	»
14	Amaurose	2	2	»	»
15	Hydropisie.	2	2	»	»
16	Aménorrhée.	2	2	»	»
17	Ophthalmie dite séreuse.	1	1	»	»
18	Épilepsie.	3	1	»	2
19	Rachitis.	1	»	»	1
20	Hémorrhoïdes.	1	1	»	»
21	Polype nasal.	1	1	»	»
22	Vomissements..	1	1	»	»
23	Névralgies.	1	1	»	»
24	Gouttes.	2	»	»	»
25	Cystite chronique avec strangurie.	1	1	»	»
	Totaux..	535	205	45	285

En voyant réunies, dans ce tableau, les maladies dont la plupart n'ont entre elles aucun lien commun, tant au point de vue de leurs manifestations que de leur nature, il semblerait permis de penser que la plupart des guérisons signalées ne sont, peut-être, que des coïncidences.

Nous ne nions pas, en effet, la possibilité d'une pareille circonstance, du moins pour un certain nombre de ces succès, mais nous ne pouvons, en aucune façon, admettre la

coïncidence pour tous les cas de guérison enregistrés par les auteurs, sans suspecter leur bonne foi.

Et d'ailleurs, la dissemblance entre les affections est-elle bien une raison pour qu'une même substance ne puisse convenir à la plupart d'entre elles, peut-être même à toutes, s'il y a dans toutes une indication commune qui commande le même agent ?

Qu'y a-t-il, par exemple, de plus dissemblable, et comme nature et comme allure, que la syphilis, que les affections dartreuses et, en particulier, le psoriasis, et que la péritonite puerpérale, celle dans laquelle il n'y a pas intoxication ni infection générale ? Et cependant, le mercure ne convient-il pas dans toutes ? Précisément, parce que, dans toutes, l'indication est la même, il s'agit de détruire la trop grande plasticité du sang, source de néoplasies incessantes.

Cette doctrine a été admirablement développée par M. le professeur Gubler, dans ses Leçons de thérapeutique (première série, 1873, p. 5-6). « Le mercure n'agit pas contre la vérole, dit M. Gubler, ni contre les produits de la vérole, il ne fait que modifier le plasma sanguin, en le rendant impropre à fabriquer de nouveaux produits, aussi convient-il également dans toutes les inflammations subaiguës tendant à produire des néoplasmes ; il est très-avantageusement employé dans plusieurs affections du foie. »

Les notions et les connaissances que la science expérimentale nous a fournies sur les propriétés de l'alcaloïde de la ciguë et ses sels, rendent assez bien compte de l'utilité de cette plante, dans des affections aussi variées.

L'empirisme n'a fait donc que devancer les données expérimentales.

1° *Tumeurs cancéreuses, etc.* — Il n'est plus étonnant, dès lors, que les tumeurs de diverse nature aient été vic-

torieusement traitées par la ciguë, les tumeurs cancéreuses y comprises. Car ce qui fait la gravité de ces dernières, ce n'est pas une malignité de nature ou autre, c'est la tendance de l'organisme à fabriquer incessamment des produits anormaux, en répétant un type normal préexistant. Or, il est clair qu'un agent qui détruit, au fur et à mesure, ces néoplasies, est un des meilleurs à opposer à ces cas pathologiques.

« D'ailleurs, avons-nous d'autres moyens à opposer au cancer avec plus de succès? Y a-t-il quelque inconvénient sérieux à essayer le traitement cicuté contre une tumeur d'apparence cancéreuse; et ce qui peut arriver de plus fâcheux dans ce cas, n'est-ce pas l'inutilité de la tentative qui laisse le malade dans le même état qu'auparavant? Pour se condamner à une pareille immobilité, il faudrait deux certitudes absolues : la première, c'est que la tumeur est un véritable cancer (et dans bien des cas, au début et même pendant longtemps, le doute est permis); la deuxième, c'est que le cancer est radicalement incurable (et qui pourrait l'affirmer?), à moins de mettre commodément sur des erreurs de diagnostic les cas de guérison ou d'immobilisation du mal, soit spontanée, soit consécutive à un traitement quelconque (1). »

MM. Trousseau et Pidoux, après avoir longtemps douté de l'efficacité des préparations cicutées dans les engorgements de diverse nature, finirent par se convertir eux-mêmes. Voici comment ils s'expliquent à ce sujet :

« Les histoires citées par Marteau de Grandvillières, celles de Decôtes fils. . . . . , de plusieurs autres praticiens, dont la bonne foi ne peut être suspectée, ne permettent pas

(1) Martin-Damourette et Pelvet. Loc. cit.. p. 80.

de douter que l'usage interne de la poudre de racines et de l'extrait de ciguë ait guéri des tumeurs diverses qui avaient le caractère squirrheux. Mais il y a loin de là à l'engouement de Storck et de Collin, son élève, qui, se fondant sur quelques succès peu nombreux, prétendaient avoir trouvé le moyen de guérir tous les cancers. Toutefois, nous devons ici un aveu. Lorsque, en 1836, nous imprimions la première édition de cet ouvrage, nous étions plus incrédule que nous ne le sommes aujourd'hui sur le compte de la ciguë ; mais, depuis cette époque, nous avons, à l'hôpital et dans notre pratique particulière, expérimenté beaucoup ce médicament, et nous devons déclarer qu'il nous a paru un des agents les plus puissants dans le traitement des engorgements chroniques. Par l'emploi longtemps continué des cataplasmes de ciguë sur le ventre, nous avons vu guérir des hydropisies ascites dues, les unes à une péritonite chronique, les autres à la présence de tumeurs nombreuses dans la cavité abdominale. Dans quelques cas, les tumeurs elles-mêmes purent se résoudre entièrement. Dans d'autres circonstances analogues, nous avons obtenu, sinon une guérison complète, du moins un amendement très-notable ; mais le plus souvent le remède est resté sans effet. Chez une vieille femme de soixante-et-onze ans, l'usage des mêmes moyens arrêta les progrès d'une tumeur du sein, dont MM. Cloquet et Bérard avaient constaté le caractère cancéreux et dont l'ulcération leur semblait imminente (1). »

Ces témoignages et bien d'autres encore montrent que les préparations de ciguë ont été souvent très-utiles dans les cas de tumeurs de différentes natures.

2° *Maladies de la peau et des membranes muqueuses.* —

(1) Trousseau et Pidoux. Traité de thérapeutique, t. II, p. 291-292.

Les maladies de la peau, sous presque toutes leurs formes, érythème, eczéma, impétigo, lichen, prurigo, psoriasis, teigne, gale, ulcères, etc.; les affections catarrhales des membranes muqueuses, telles que le catarrhe de la vessie et la blennorrhée, l'ophthalmie scrofuleuse avec prédominence de la photophobie et du spasme palpébral; le catarrhe des voies respiratoires, etc., ont été traitées non sans utilité avec la ciguë ou la cicutine.

Chez certains phthisiques Alibert a obtenu de l'amélioration par les fumigations cicutées.

Dans ces mêmes cas, la cuirasse d'emplâtre de ciguë, appliquée sur la poitrine, a donné entre les mains de MM. Trousseau et Pidoux d'excellents résultats.

3° *Scrofules.* — Les manifestations superficielles de la diathèse scrofuleuse, catarrhe, tumeurs, ulcères, etc., se sont montrées également tributaires des préparations cicutées.

Mais il n'en est pas de même de la scrofule secondaire ou profonde (ostéite, périostite, tumeurs blanches, etc.), où la ciguë s'est montrée peu efficace.

MM. Martin-Damourette et Pelvet donnent la raison de cette action presque élective de la ciguë pour les manifestations cutanées.

« En effet, dans la scrofulide profonde, disent ces auteurs la ciguë ne peut agir que par son action altérante générale pour atténuer le développement des néoplasies interstitielles des tissus, comme dans le cancer, tandis que dans les scrofulides et les catarrhes scrofuleux, l'action altérante générale est renforcée par les effets beaucoup plus importants de la cicutine sur la peau et les muqueuses par lesquelles elle s'élimine. C'est donc bien moins à cause de sa nature scrofuleuse que la maladie est atteinte par les préparations

cicutées, qu'en raison du caractère hyperplasique de ces manifestations et du siége de celles-ci sur les surfaces où se concentre l'action thérapeutique (1). »

4° *Syphilis.* — C'est encore par son action locale que la ciguë a donné de bons résultats dans les manifestations cutanées, muqueuses, ulcéreuses, etc., de la syphilis ; dans les hyperesthésies se traduisant par des douleurs : névralgies (Fothergill), surtout tic douloureux (Chaussier et Duméril). sciatique (Guersant), etc.

MM. Martin-Damourette et Pelvet disent avoir traité avec succès les pleurodynies et autres myosalgies rebelles au moyen de l'emplâtre d'extrait de ciguë, « et nous ne doutons pas, disent-ils, que l'injection hypodermique d'une solution au vingtième de cicutine ne soit un des plus puissants moyens de calmer les douleurs névralgiques et rhumatismales (2). »

5° *Tétanos.* — Les considérations qui précèdent s'appliquent à l'action locale ou résolutive de la ciguë, son action sur le système nerveux a eu jusqu'à présent peu d'applications. Il y a cependant dans la science quelques cas de guérisons authentiques du tétanos sous l'influence des traitements cicutés.

Œsterlen, cité par MM. Martin-Damourette et Pelvet, a victorieusement combattu le tétanos spontané et traumatique au moyen de la conine. MM. Martin-Damourette et Pelvet citent également un autre cas de guérison remarquable par l'extrait de ciguë. C'était un tétanos traumatique survenu dix jours après l'écrasement de la main. Corry ad-

(1) Martin-Damourette et Pelvet. Loc. cit., p. 86.
(2) Id., p. 87.

ministra l'extrait de ciguë à la dose de 2 grammes par jour par prises de 25 centigrammes pendant une semaine. Le succès fut complet au bout de deux semaines.

6o *Maladies diverses.* — Enfin l'épilepsie, la coqueluche, l'asthme, la dysphagie spasmodique, le priapisme, le satyriasis, la nymphomanie, l'uréthrite, la cystite, etc., ont été souvent combattus par la ciguë.

La ciguë a été également employée avec succès comme antiputride et parasiticide.

II. — *Bromhydrate de conine.*

Quant au bromhydrate de conine, il a été trop peu employé jusqu'ici pour que nous connaissions exactement son action thérapeutique.

Guidé par les applications cliniques de la ciguë et de son alcaloïde, on peut admettre que ce sel peut être employé dans les mêmes circonstances.

Ainsi nous pourrions citer quelques bons effets que nous avons nous-mêmes observés par l'administration du bromhydrate de conine.

L'on a vu par exemple que le malade qui a fait le sujet de l'observation XVII, p. 128, a éprouvé un soulagement notable à la suite des injections réitérées du bromhydrate de conine.

Mais, ainsi que le fait observer M. Audhoui, d'après ses expériences sur différents malades, pour obtenir des effets très-évidents d'amélioration, il faut élever les doses de bromhydrate de conine bien plus haut.

Nous donnerons comme exemple de ce mode d'administration les deux observations suivantes.

Obs. XIX.

E. C..., 34 ans, peintre en voitures, saturnin, entre à l'hôpital Temporaire, service de M. Audhoui, le 7 janvier 1878, salle Sainte-Anne, n° 10. Douleurs dans les cuisses, dans les genoux, surtout dans le genou gauche, dans les jarrets. Miction douloureuse. Appétit bon.

9 mars. On lui fait prendre, dans la matinée, 5 centigr. de bromhydrate de conine en une pilule. Pas de crampes dans les jambes, mais douleurs dans les bras.

Le soir, accès de fièvre. Nuit bonne.

Le 10. On suspend le bromhydrate de conine à cause de la fièvre de la veille au soir, afin de ne pas considérer comme symptôme d'une intoxication par le bromhydrate de conine ce qui est l'effet d'un état intercurrent

Le 11. Ce matin le malade accuse encore des crampes dans les deux jambes et douleurs contusives dans les deux bras, depuis le coude jusqu'à l'épaule. Mais le malade n'ayant pas eu de fièvre la veille, on donne ce matin 10 centigr. de bromhydrate de conine. Crampes atroces dans les jambes et dans les bras ; les doigts et les orteils se contractent et cela toute la nuit jusqu'au matin, très-légère diarrhée dans la nuit.

Le 12. 15 centigr. de bromhydrate de conine, à 10 heures du matin.

Le malade déjeune bien, mais à 11 heures, s'étant levé, il a été obligé de se recoucher à cause d'étourdissements, de vertiges.

Ni engourdissement, ni faiblesse dans les membres. La nuit il a moins souffert des crampes et des douleurs.

Le 13. Bromhydrate de conine 20 centigr. Vomissement un quart d'heure après.

Le 14. Bronchydrate de conine 25 centigr., pris le soir à 9 heures, après le repas.

Nausées sans vomissement. Crampes moins fortes. Engourdissement. Grande faiblesse. Pesanteur.

Le 15. Bromhydrate de conine, 25 centigr., le soir à 9 heures. Même effet, c'est-à-dire lassitude extrême, troubles de la vue, douleurs myosalgiques très-légères.

Le 16. 30 centigrammes. Même effet sans aucune aggravation dans l'intensité.

Le 17. 35 centigr. Douleurs dans la jambe droite. Alourdissement. Fourmillement dans les mains.

Le 18. Bromhydrate de conine 40 centigr. Sensation de brûlure, de démangeaison dans les pieds. Douleurs myosalgiques bien moins fortes. Plus de crampes. Sueurs la nuit, grande chaleur dans les membres, plus de démangeaison, mais encore un peu de picotement.

Le 19. Ce matin le malade dit que ses jambes sont extraordinairement lourdes, comme de plomb. Appétit très-diminué. Mauvais goût dans la bouche. On supprime le bromhydrate de conine.

Le 20. Gastralgie, inappétence, sensation de chaleur dans les jambes et surtout dans les pieds. Les crampes ont complètement disparu. Douleurs moins fortes.

Le 21. Douleurs plus intenses que les jours précédents, dans les bras. Inappétence. Céphalalgie.

Le 22. Bains sulfureux. Pas de crampes.

Le 24. Inappétence. Toujours quelques légères douleurs dans les muscles du bras et de l'épaule du côté droit, ainsi que dans l'articulation du genou du même côté. Les crampes n'ont pas reparu.

Le 26. Bien-être général. Appétit bon. Plus de douleurs myosalgiques. Point de crampes.

Départ pour Vincennes.

Obs. XX.

L. O..., 63 ans, salle Saint-François, n° 20, hôpital Temporaire, service de de M. Audhoui. Rétrécissement mitral. Dyspnée, toux fréquente et sèche.

18 janvier 1878. Dans la matinée, on donne 20 centigr. de bromhydrate de conine (4 pilules) en une seule prise.

La malade se sent engourdie, sans forces, comme courbaturée. Dyspnée et étouffement bien moins pénibles. Toux diminuée.

Le 19. On laisse le malade en repos. La dyspnée et la toux disparaissent.

Le 20. On lui fait prendre 30 centigr. de bromhydrate de conine. Etouffement à peine marqué. Toux disparue. On supprime le médi-

cament. La toux n'a plus reparu, mais l'oppression tourmente toujours la malade.

On le voit, tout cela est encore à l'état rudimentaire; de nouvelles et nombreuses observations sont nécessaires pour que le bromhydrate de conine prenne rang parmi les agents thérapeutiques. Ses effets toxiques, ses doses, ses modes d'administration, son mécanisme d'action sur l'organisme, par suite ses indications rationnelles, nous semblent déterminés ; c'est maintenant à la statistique de se prononcer sur son action thérapeutique.

Déjà, dans la toux intense, opiniâtre, convulsive, M. Audhoui a obtenu d'excellents effets, mais en portant les doses jusqu'à 30, 35 et 40 centigr.; et en donnant le médicament le soir au coucher, il n'y a aucun inconvénient à craindre de ces hautes doses.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

A.

I. — La conine est une substance qui s'altère facilement.

II. — La conine ou conicine répandue dans le commerce est toujours impure et donne lieu à des effets physiologiques très-variables.

III. — La conine, même pure, a une action locale irritante et cautérisante considérable. Son emploi, par la méthode hypodermique, ne paraît donc devoir entrer dans la thérapeutique que dans des conditions nettement déterminées, et elle doit être ainsi employée avec la plus grande réserve.

IV. — Ce poison paraît plus actif quand il est ingéré dans l'estomac, que quand on l'injecte dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans ce dernier cas, ils n'est point absorbé en entier, les voies d'absorption ayant été désorganisées en grande partie par l'action locale du poison. Par conséquent, la voie stomacale doit être préférée à la voie hypodermique pour l'administration de ce médicament.

V. — La conine est un poison aussi bien pour l'homme que pour les animaux, à doses relativement considérables.

VI. — L'organisme s'habitue très-vite à l'action de la conine, de là, la nécessité d'en augmenter sans cesse les doses pour obtenir des effets déterminés.

VII. — Il n'y a point à craindre les dangers de l'accumulation, car la conine s'élimine très-rapidement. 30 centigrammes de ce poison injectés à doses fractionnées, dans la veine d'un chien de moyenne taille, ont pu être éliminés en moins de deux heures, en prévenant les accidents asphyxiques au moyen de la respiration artificielle.

VIII. — L'empoisonnement par la conine offre trois périodes ou phases :

La première période est caractérisée par un peu d'abattement, de tristesse.

Surviennent bientôt des frémissements généraux coïncidant avec le mouvement inspiratoire. Presque en même temps les membres deviennent impotents. Il y a paralysie considérable du mouvement.

Dans une seconde période les frémissements généraux deviennent de plus en plus forts, la respiration est considérablement gênée, incomplète, précipitée, accompagnée, quelquefois, de claquement des mâchoires. Le pouls est accéléré. L'excitabilité réflexe est accrue.

La durée de cette période varie d'une demi-heure à une heure. La troisième période est caractérisée par l'affaiblissement graduel de l'agitation convulsive, la diminution et l'abolition de l'irritabilité réflexe, le ralentissement du pouls et de la respiration, les troubles visuels, et enfin collapsus profond.

On pourrait ajouter une quatrième période suivant que le collapsus doit faire place à la mort ou au retour à l'état normal. Dans ce dernier cas, l'animal passe par les mêmes

phases d'intoxication qu'il avait présentées. Seulement il les parcourt en sens inverse. La sensibilité est la première éveillée ; les frémissements redeviennent forts ; les mouvements respiratoires et cardiaques regagnent peu à peu leur force et leur ampleur ; les mouvements spontanés apparaissent ; la locomotion devient possible ; l'état d'ivresse se montre ; l'animal se traîne encore pendant quelque temps. Au bout d'une heure ou deux, il marche et court aisément, n'ayant gardé de son empoisonnement qu'un peu d'abattement.

IX. — La conine n'est pas un poison musculaire, ni cardiaque. Elle porte son action sur les centres nerveux encéphalo-médullaires.

X.—La substance qui agit sur la périphérie des nerfs moteurs n'est point la conine ; c'est une sorte d'huile essentielle empireumatique, encore mal déterminée, que M. Mourrut a extraite de la conine d'Allemagne, et qui se trouve probablement dans tous les produits commerciaux livrés sous le nom de conine.

XI. — Le chlorhydrate et le bromhydrate de conine sont des sels stables, définis.

XII. — Ils donnent lieu aux mêmes phénomènes toxiques que la conine.

Ils sont plus énergiques que leur alcaloïde. Le chlorhydrate paraît l'être plus encore que le bromhydrate.

XIII. — Le mode d'action du bromhydrate de conine est le même que celui de la conine pure. Il en est probablement de même de celui du chlorhydrate de conine.

XIV.—La mort par ces substances paraît être en grande partie le résultat de l'asphyxie.

XV. — L'antagonisme physiologique de la strychnine avec la conine ou ses sels est possible mais non démontrée. On doit constater seulement que les convulsions strychniques peuvent être supprimées par l'action de la conine.

B.

XVI. — Le bromhydrate de conine reproduit exactement l'action de la grande ciguë ou de la conine, sur l'homme.

XVII. — Pour obtenir un effet sensible, chez l'adulte, le bromhydrate de conine ne doit pas être prescrit à moins de *dix centigrammes* en une seule prise.

XVIII. — On peut élever graduellement les doses jusqu'à 40, 50 centigr. et au delà, suivant les effets que l'on veut obtenir, et suivant la tolérance du sujet.

XIX.—L'organisme s'habitue très-rapidement à l'action du bromhydrate de conine.

XX. — L'élimination est aussi très-rapide.

XXI. — Les voies d'élimination paraissent être surtout les voies pulmonaires et cutanées.

XXII.—On ne doit pas trop fractionner les doses, et surtout l'intervalle entre chaque prise ne doit pas être trop grand, si l'on veut que l'organisme ne soit pas entièrement

soustrait à l'influence des premières doses, à l'arrivée des nouvelles.

XXIII.— On peut donner jusqu'à 1 *gramme* de bromhydrate de conine et peut être plus, en 3, 4, 5 prises, dans vingt-quatre heures.

XXIV.—On peut administrer le bromhydrate de conine, à l'intérieur, soit en pilules, en sirop, en potion, etc., soit en l'injectant sous la peau.

XXV. — Le bromhydrate de conine ne nous a point paru avoir d'action locale irritante sur le tissu cellulaire sous-cutané.

XXVI. — Par cette voie, l'absorption est plus rapide et l'apparition des symptômes toxiques plus précoce que par la voie stomacale.

XXVII. — Ces symptômes sont à peu près ceux que nous avons observés sur les animaux. Nous les résumons brièvement : grande faiblesse musculaire, lassitude, fatigue, alourdissement des paupières, pesanteur de la tête, difficulté dans la marche qui devient incertaine, chancelante; quelquefois on observe de la somnolence, du sommeil même, mais il est plus fréquent de voir un état de torpeur sans sommeil. L'intelligence est parfaitement conservée. On ne voit point d'aberration dans la sensibilité, elle est quelquefois, mais rarement, et à de hautes doses, exaltée chez certaines personnes qui accusent des sensations de picotement dans les extrémités, mais elle n'est jamais pervertie ni amoindrie.

La vue est quelquefois troublée passagèrement, mais

sans hallucinations, sans amaurose ; les objets paraissent, au dire des personnes mises en expérience, comme à travers un brouillard.

Il n'y a ni céphalalgie, ni vertige.

Point de modifications appréciables dans les pupilles.

Le pouls ne nous a pas paru non plus sensiblement modifié par le bromhydrate de conine.

Nous n'avons point noté de sensations douloureuses nulle part.

Point de troubles du côté du tube digestif ; ni nausées, ni vomissements, ni diarrhée.

Respiration, sécrétions et calorification normales.

XVIII. — Les enfants à la mamelle ne sont point influencés par le lait de la mère en cours de traitement par le bromhydrate de conine.

XIX. — Les tout jeunes enfants à l'usage du bromhydrate de conine ont parfaitement supporté les doses de quelques milligrammes, jusqu'à 1 centigramme et 2 fractionnés et distribués dans les vingt-quatre heures. On n'a constaté, comme symptômes, que de la faiblesse dans les membres, la perte d'agilité, et un certain air d'apathie. Point de convulsions, ni cris de douleur, ni agitations, ni diarrhée, etc.

XX. — L'action thérapeutique ou médicinale du bromhydrate de conine n'est pas encore bien déterminée. Toutefois les quelques faits relatés par les auteurs et ceux que nous avons eu, nous-même, occasion d'observer, nous portent à croire que le bromhydrate de conine peut rendre d'utiles services dans la toux bronchique, phthisique, ner-

veuse ou autres ; dans la coqueluche, dans l'épilepsie, dans les douleurs névralgiques, articulaires, etc.

Il est, de plus, rationnellement indiqué dans toutes les hypersthénies nerveuses ; chorée, convulsions, agitations, tremblements, éclampsie, épilepsie, etc., et dans le tétanos.